



Prise en charge de la ménopause

Résumé S1

Chapitre 1 :
Évaluation et gestion des risques
chez les femmes ménopausées S7

Chapitre 2 :
Maladies cardiovasculaires S19

Chapitre 3 :
Hormonothérapie ménopausique
et cancer du sein S28

Chapitre 4 :
Symptômes vasomoteurs S38

Chapitre 5 :
Santé urogénitale S43

Chapitre 6 :
Agents thérapeutiques
d'ordonnance S52

Chapitre 7 :
Prise en charge continue des femmes
ménopausées et de celles qui
présentent des considérations
particulières S63

Chapitre 8 :
Sexualité et ménopause S73

Chapitre 9 :
Médecine complémentaire
et parallèle S91



Editor-in-Chief / Rédacteur en chef

Timothy Rowe

CPL Editor / Rédactrice PPP

Vyta Senikas

Translator / Traducteur

Martin Pothier

Assistant Editor / Rédactrice adjointe

Jane Fairbanks

Editorial Assistant /

Adjointe à la rédaction

Daphne Sams

Editorial Office /

Bureau de la rédaction

Journal of Obstetrics and

Gynaecology Canada

Room D 405A

BC Women's Hospital

4500 Oak Street

Vancouver BC V6H 3N1

editor@sogc.com

Tel: (604) 875-2424 ext. 5668

Fax: (604) 875-2590

<http://www.jogc.com>

The Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC) is owned by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), published by the Canadian Psychiatric Association (CPA), and printed by The Lowe-Martin Group, Ottawa, ON.

Le Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada (JOGC), qui relève de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), est publié par l'Association des psychiatres du Canada (APC), et imprimé par *The Lowe-Martin Group*, Ottawa (Ontario).

Publications Mail Agreement no. 40026233. Return undeliverable Canadian copies and change of address notices to SOGC, JOGC Subscription Service, 780 Echo Dr., Ottawa ON K1S 5R7. USPS #021-912. USPS periodical postage paid at Champlain, NY, and additional locations. Return other undeliverable copies to International Media Services, 100 Walnut St., #3, PO Box 1518, Champlain NY 12919-1518.

Numéro de convention poste-publications 40026233. Retourner toutes les copies canadiennes non livrées et les avis de changement d'adresse à la SOGC, Service de l'abonnement au JOGC, 780, promenade Echo, Ottawa (Ontario), K1S 5R7. Numéro USPS 021-912. Frais postaux USPS au tarif des périodiques payés à Champlain (NY) et autres bureaux de poste. Retourner les autres copies non livrées à International Media Services, 100 Walnut St., #3, PO Box 1518, Champlain (NY) 12919-1518.

ISSN 1701-2163



L'image apparaissant sur la couverture a été obtenue par l'intermédiaire de :
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)

Prise en charge de la ménopause

La présente directive clinique a été rédigée par le groupe de travail sur la ménopause et l'ostéoporose, analysée par le comité de pratique clinique - gynécologie et le comité consultatif de médecine familiale, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Robert Reid, MD, Kingston (Ont.)
 Beth L. Abramson, MD, Toronto (Ont.)
 Jennifer Blake, MD, Toronto (Ont.)
 Sophie Desindes, MD, Sherbrooke (Québec)
 Sylvie Dodin, MD, Québec (Québec)
 Shawna Johnston, MD, Kingston (Ont.)
 Timothy Rowe, MB BS, Vancouver (C.-B.)
 Namrita Sodhi, MD, Toronto (Ont.)
 Penny Wilks, ND, Dundas (Ont.)
 Wendy Wolfman, MD, Toronto (Ont.)

GROUPE DE TRAVAIL SUR LA MÉNOPAUSE ET L'OSTÉOPOROSE

Michel Fortier, MD (coprésident), Québec (Québec)
 Robert Reid, MD (coprésident), Kingston (Ont.)
 Beth L. Abramson, MD, Toronto (Ont.)
 Jennifer Blake, MD, Toronto (Ont.)
 Sophie Desindes, MD, Sherbrooke Québec
 Sylvie Dodin, MD, Québec (Québec)
 Lisa Graves, MD, Toronto (Ont.)
 Bing Guthrie, MD, Yellowknife (T. N.-O.)
 Shawna Johnston, MD, Kingston (Ont.)
 Aliya Khan, MD, Hamilton (Ont.)
 Timothy Rowe, MB BS, Vancouver (C.-B.)
 Namrita Sodhi, MD, Toronto (Ont.)
 Penny Wilks, ND, Dundas (Ont.)
 Wendy Wolfman, MD, Toronto (Ont.)

Les recherches documentaires et le soutien bibliographique nécessaires aux fins de la rédaction de la présente directive clinique ont été assurés par Mme Becky Skidmore, analyste de recherche médicale, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Remerciement : Claudio N. Soares, MD, PhD, Toronto (Ont.)

Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Resumé

Objectif : Offrir, aux fournisseurs de soins de santé, une mise à jour de la directive clinique quant à la prise en charge de la ménopause chez les femmes asymptomatiques en santé, ainsi que chez les femmes qui présentent des symptômes vasomoteurs ou urogénitaux; cette mise à jour se penche également sur les facteurs associés à la maladie cardiovasculaire, au cancer du sein, à l'urogynécologie et à la sexualité.

Issues : Les interventions quant au mode de vie, les médicaments d'ordonnance et les traitements de médecine complémentaire et parallèle sont présentés en fonction de leur efficacité dans la prise en charge des symptômes ménopausiques. Des stratégies de counseling et thérapeutiques en ce qui concerne les préoccupations en matière de sexualité au cours de la périménopause et de la postménopause sont passées en revue. Des approches quant à l'identification et à l'évaluation des femmes exposées à un risque élevé d'ostéoporose (ainsi que des options en matière de prévention et de traitement) sont présentées dans la directive clinique sur l'ostéoporose qui accompagne les présentes.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed et *The Cochrane Library*, en août et en septembre 2012, au moyen d'un vocabulaire contrôlé (p. ex. « *hormone replacement therapy* », « *menopause* », « *cardiovascular diseases* » et « *sexual function* ») et de mots clés (p. ex. « *HRT* », « *perimenopause* », « *heart disease* » et « *sexuality* »). Les résultats ont été restreints aux directives cliniques, aux analyses systématiques, aux essais comparatifs

Mots clés : Ménopause, estrogen, vasomotor symptoms, urogenital symptoms, mood, memory, cardiovascular diseases, breast cancer, lifestyle, nutrition, exercise, estrogen therapy, complementary therapies, progestin, androgen, menopausal hormone therapy, hormones, estrogen, testosterone, menopause, depression, antidepressants, sexuality

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(9 suppl. élec. B):S1-S98

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Les résultats ont également été restreints aux documents publiés, en anglais ou en français, à partir de 2009. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'au 5 janvier 2013. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques, auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales, et dans des collections de directives cliniques.

Valeurs : La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

DECLARATIONS SOMMAIRES ET RECOMMANDATIONS

Chapitre 1 : Évaluation et gestion des risques chez les femmes ménopausées

Recommandations à l'intention des patientes

1. Les femmes dont l'âge se situe entre 51 et 70 ans devraient quotidiennement consommer 7 portions de légumes et de fruits,

ABRÉVIATIONS

AMP	acétate de médroxyprogestérone
BDS	baisse du désir sexuel
CP	coronaropathie
EIM	épaisseur intima-média
HABITS	<i>Hormonal replacement therapy after breast cancer — Is it safe?</i>
HERS	<i>Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</i>
HT	hormonothérapie
IA	inhibiteur de l'aromatase
IOP	insuffisance ovarienne prématurée
IRSN	inhibiteur du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine
ISRS	inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine
IVU	infection des voies urinaires
MCP	médecine complémentaire et parallèle
MCV	maladies cardiovasculaires
MSRO	modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques
NAMS	<i>North American Menopause Society</i>
OCE	œstrogènes conjugués équinés
OT	œstrogénothérapie
PSN	produit de santé naturel
RR	risque relatif
RRI	rapport des risques instantanés
SHBG	globuline liant la testostérone
SVM	symptômes vasomoteurs
TEV	thromboembolie veineuse
TOP	traitement œstrogènes-progestatif
TVP	thrombose veineuse profonde
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

6 portions de produits céréaliers, 3 portions de lait et de substituts et 2 portions de viande et de substituts. (III-A)

2. Un régime alimentaire faible en sodium et en sucres simples (dans le cadre duquel les graisses non saturées sont préférées aux graisses saturées et trans, et la consommation de fruits, de légumes et de fibres est accrue) est recommandé. (I-A)
3. L'administration systématique d'une supplémentation en vitamine D et un apport quotidien en calcium sont recommandés pour tous les Canadiens d'âge adulte, et ce, toute l'année. (I-A)
4. L'atteinte et le maintien d'un poids santé tout au long de la vie sont recommandés. (I-A)
5. Les femmes âgées de 18 à 64 ans devraient faire chaque semaine au moins 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée à élevée par séances d'au moins 10 minutes. (I-A)

Recommandations à l'intention des fournisseurs de soins de santé

1. Chez les femmes, un tour de taille ≥ 88 cm (35 pouces) est associé à un risque accru de problèmes de santé tels que le diabète, les maladies cardiaques et l'hypertension; la mesure du tour de taille devrait donc faire partie de l'évaluation initiale visant l'identification des risques. (II-2A)
2. Les fournisseurs de soins devraient mettre régulièrement à jour le statut de toutes leurs patientes quant au tabagisme, (I-A) conseiller clairement à leurs patientes d'abandonner le tabagisme, (I-C) évaluer la volonté de leurs patientes à se soumettre à un traitement qui leur permettra d'atteindre l'abstinence (abandon du tabagisme) (I-C) et offrir leur aide à toutes les utilisatrices de tabac qui expriment la volonté d'entamer un traitement pour renoncer au tabagisme. (I-A)
3. La tension artérielle devrait être mesurée et maîtrisée tout au long de la ménopause. (II-2B) Lorsque la pression systolique est ≥ 140 mmHg et/ou la pression diastolique est ≥ 90 mmHg, une consultation particulièrement vouée à l'évaluation de l'hypertension devrait être mise à l'horaire. (III-A)
4. Un profil lipidique devrait être établi chez les femmes post-ménopausées ou de 50 ans ou plus et chez celles qui comptent des facteurs de risque additionnels (comme le tabagisme actuel, le diabète et l'hypertension artérielle). (II-2A)
5. Une évaluation du risque cardiovasculaire au moyen du score de risque de Framingham devrait être menée tous les 3 à 5 ans chez les femmes dont l'âge se situe entre 50 et 75 ans. (II-2A)
6. Les antécédents de complications de la grossesse (la prééclampsie, l'hypertension gestationnelle, le diabète gestationnel, le décollement placentaire, l'accouchement préterme idiopathique et/ou le retard de croissance intra-utérin) devraient être sollicités, puisqu'ils peuvent souvent permettre de prédire la présence d'un risque accru de maladies cardiovasculaires prématurées et de décès attribuable à ces maladies; la présence de tels antécédents pourrait également éclairer les décisions quant à la nécessité de procéder à un dépistage. (II-2B)

Chapitre 2 : Maladies cardiovasculaires

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé ne devraient pas mettre en œuvre une hormonothérapie aux seules fins de la prévention des maladies cardiovasculaires (coronaropathie et accident vasculaire cérébral) chez les femmes postménopausées plus âgées, puisque nous ne disposons d'aucune donnée permettant de soutenir cette indication en ce qui concerne l'hormonothérapie. (I-A)
2. Le vieillissement, l'obésité, la présence d'une mutation du facteur V de Leiden et la présence d'antécédents de thrombose veineuse profonde sont tous des facteurs qui entraînent une hausse du

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2003;169:207-8.

risque de thromboembolie veineuse. Le traitement administré par voie transdermique est associé à un risque moindre de thrombose veineuse profonde, par comparaison avec le traitement administré par voie orale, et ne devrait être envisagé que lorsque les avantages l'emportent sur les risques. (III-C) Les fournisseurs de soins de santé devraient s'abstenir de prescrire une hormonothérapie par voie orale aux femmes exposées à des risques élevés de thromboembolie veineuse. (I-A)

3. Les fournisseurs de soins de santé devraient mettre en œuvre d'autres interventions et traitements factuels en vue d'abaisser efficacement le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes qui présentent ou non une maladie vasculaire. (I-A)
4. Les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (obésité, hypertension, taux élevés de cholestérol, diabète et tabagisme) devraient faire l'objet d'une prise en charge chez toutes les femmes postménopausées. (I-A)
5. Au moment de prescrire une hormonothérapie à des femmes postménopausées plus âgées, les fournisseurs de soins de santé devraient traiter de la question des facteurs de risque cardiovasculaires; l'œstrogénothérapie à dose faible ou très faible est à privilégier. (I-B)
6. Les fournisseurs de soins de santé peuvent prescrire une hormonothérapie aux femmes diabétiques pour le soulagement des symptômes ménopausiques. (I-A)

Chapitre 3 : Hormonothérapie ménopausique et cancer du sein

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient, à la lumière de l'association entre la durée d'utilisation et le risque de cancer du sein, passer périodiquement en revue les risques et les avantages

de la prescription d'une hormonothérapie à une patiente ménopausée. (I-A)

2. Les fournisseurs de soins de santé peuvent prescrire une hormonothérapie visant à contrer les symptômes ménopausiques à des femmes exposées à un risque accru de cancer du sein, moyennant la mise en œuvre de services de counseling et de surveillance appropriés. (I-A)
3. Les fournisseurs de soins de santé devraient clairement discuter, avec les patientes cherchant à obtenir un traitement contre leurs symptômes ménopausiques pénibles (symptômes vasomoteurs ou atrophie vulvovaginale) après avoir obtenu un diagnostic de cancer du sein, de l'incertitude entourant les risques associés au recours à l'hormonothérapie générale à la suite d'un tel diagnostic. (I-B)

Chapitre 4 : Symptômes vasomoteurs

Recommandations

1. L'apport de modifications au mode de vie (y compris la diminution de la température profonde du corps, la pratique régulière d'exercices, la maîtrise du poids, l'abandon du tabagisme et le fait d'éviter les déclencheurs connus [comme les boissons chaudes et l'alcool]) peut être recommandé aux fins de l'atténuation des symptômes vasomoteurs légers. (I-C)
2. Les fournisseurs de soins de santé devraient présenter l'hormonothérapie (œstrogènes utilisés seuls ou conjointement avec un progestatif) comme étant le traitement le plus efficace pour la prise en charge médicale des symptômes ménopausiques. (I-A)
3. Les progestatifs seuls ou les contraceptifs oraux à faible dose peuvent être offerts à titre de solutions de rechange pour le

soulagement des symptômes ménopausiques au cours de la transition ménopausique. (I-A)

4. Les traitements d'ordonnance non hormonaux (y compris certains antidépresseurs, la gabapentine et la clonidine) peuvent entraîner une certaine atténuation des bouffées de chaleur; ils présentent toutefois leurs propres effets indésirables. Ces solutions de rechange peuvent être envisagées lorsque l'hormonothérapie s'avère contre-indiquée ou lorsque la patiente ne souhaite pas y avoir recours. (I-B)
5. Nous ne disposons que de données limitées sur l'efficacité de la plupart des approches parallèles en ce qui concerne la prise en charge des bouffées de chaleur. Ainsi, en l'absence de preuves solides de leur efficacité et compte tenu des données minimales dont nous disposons quant à leur innocuité, ces approches ne devraient pas être recommandées. Les femmes devraient être avisées que, jusqu'en janvier 2004, la plupart des produits de santé naturels entraient sur le marché canadien en tant que « produits alimentaires » et n'étaient pas soumis à la réglementation régissant les produits pharmaceutiques. Ainsi, la plupart de ces produits n'ont pas fait l'objet de tests rigoureux en ce qui concerne la prise en charge des bouffées de chaleur allant de modérées à graves; de plus, pour bon nombre d'entre eux, nous ne disposons pas de données sur l'efficacité et l'innocuité. (I-B)
6. L'œstrogénothérapie peut être offerte aux femmes qui ont subi une ménopause chirurgicale dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose. (I-A)

Chapitre 5 : Santé urogénitale

Recommandations

1. La crème d'œstrogènes conjugués, l'anneau intravaginal d'œstradiol à libération prolongée ou les comprimés vaginaux d'œstradiol sont recommandés à titre de traitement efficace contre l'atrophie vaginale. (I-A)
2. La mise en œuvre systématique d'une cothérapie au moyen d'un progestatif n'est pas requise pour la protection de l'endomètre chez les femmes qui prennent une œstrogénothérapie par voie vaginale selon une posologie adéquate. (III-C)
3. Les lubrifiants vaginaux peuvent être recommandés pour l'atténuation subjective des symptômes de la dyspareunie. (II-2B)
4. Puisque l'absorption générale des œstrogènes administrés par voie vaginale est minimale, leur utilisation n'est pas contre-indiquée chez les femmes qui présentent des contre-indications à l'œstrogénothérapie générale, y compris la manifestation récente d'un accident vasculaire cérébral et d'une maladie thromboembolique. (III-C) Toutefois, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données suffisantes pour en recommander l'utilisation chez des femmes atteintes du cancer du sein qui reçoivent des inhibiteurs de l'aromatase (lorsque l'objectif du traitement adjuvant est une absence complète d'œstrogènes au niveau tissulaire). Leur utilisation dans de telles circonstances se doit d'être dictée par des préoccupations quant à la qualité de vie, à la suite d'une discussion au sujet des risques possibles. (III-C)
5. L'œstrogénothérapie générale ne devrait pas être recommandée pour la prise en charge de l'incontinence urinaire postménopausique par impériosité ou à l'effort, compte tenu de l'absence de données probantes en indiquant l'efficacité au plan thérapeutique. (I-A) Une œstrogénothérapie vaginale pourrait toutefois être recommandée, particulièrement aux fins de la prise en charge de l'incontinence par impériosité. (II-1A)
6. Dans le cadre de la prise en charge de l'incontinence à l'effort, les femmes devraient être incitées à faire l'essai d'options non

chirurgicales, telles que la perte de poids (chez les femmes obèses). (I-A) La physiothérapie du plancher pelvien (avec ou sans rétroaction biologique), (II-1B) l'utilisation de poids vaginaux en forme de cônes, (II-2B) l'électrostimulation fonctionnelle (I-B) et/ou l'utilisation de pessaires intravaginaux (II-2B) peuvent également être recommandées.

7. La modification comportementale, (II-2B) l'électrostimulation fonctionnelle (II-1B) et le traitement antimuscarinique (I-A) sont recommandés pour la prise en charge de l'incontinence urinaire par impériosité.
8. L'œstrogénothérapie par voie vaginale peut être recommandée pour la prévention des infections récurrentes des voies urinaires chez les femmes postménopausées. (I-B)

Chapitre 6 : Agents thérapeutiques d'ordonnance

Aucune recommandation

Chapitre 7 : Prise en charge continue des femmes ménopausées et de celles qui présentent des considérations particulières

Recommandations

1. Tout saignement imprévu survenant après 12 mois d'aménorrhée est considéré comme un saignement postménopausique et devrait faire l'objet d'une exploration. (I-A)
2. Un traitement cyclique (au moins 12 jours par mois) ou continu faisant appel à un progestogène devrait être ajouté à l'œstrogénothérapie chez les femmes dont l'utérus est intact; les médecins devraient effectuer le suivi de l'observance du traitement faisant appel à un progestogène. (I-A)
3. L'hormonothérapie devrait être offerte aux femmes qui présentent une insuffisance ovarienne prématurée ou une ménopause précoce; (I-A) de plus, son utilisation devrait être recommandée jusqu'à l'âge de la ménopause naturelle. (III-B)
4. L'œstrogénothérapie peut être offerte aux femmes qui ont subi une ménopause chirurgicale dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose. (I-A)

Chapitre 8 : Sexualité et ménopause

Déclarations sommaires

1. La sexualité est de nature multifactorielle et biopsychologique; elle est affectée par des facteurs psychologiques, relationnels, physiques, sociaux et culturels, ainsi que par le vieillissement et le déclin hormonal. (II-2)
2. Bien que la libido, l'excitation, l'orgasme et la satisfaction connaissent un déclin avec l'âge et dans le cadre de la ménopause, la satisfaction sexuelle demeure toujours possible. (II-2)
3. Chez les femmes ayant passé le cap de la quarantaine, la baisse de la libido constitue le problème sexuel le plus courant (elle se manifeste dans jusqu'à 40 % des cas). Toutefois, seulement 12 % des femmes ménopausées en sont personnellement incommodées. (II-2)
4. Chez les femmes, la fonction sexuelle est affectée par la présence ou non d'un ou d'une partenaire (et la santé et la

fonction sexuelle que connaît ce dernier ou cette dernière), au fil de l'âge. (II-2)

- Chez les femmes qui connaissent une ménopause chirurgicale, la baisse de la libido et la détresse présentent une prévalence accrue, par comparaison avec la situation qui est constatée chez les femmes qui connaissent une ménopause naturelle. (II-2)
- Chez les femmes, la pratique de contacts sexuels satisfaisants améliorent la qualité de vie, au fil de l'âge. (II-2)
- Certains troubles médicaux et psychologiques (et les traitements visant à les contrer) peuvent affecter la sexualité. (II-2)
- Les femmes hésitent à discuter de leur sexualité avec leurs médecins. (II-2)

Recommandations

- Les fournisseurs de soins de santé devraient reconnaître que, bien que les femmes âgées soient toujours des êtres sexuels et qu'elles aient encore des besoins en matière de sexualité, elles pourraient être réticentes à entamer une discussion au sujet des problèmes qu'elles connaissent à cet égard. (III-A)
- Les fournisseurs de soins de santé devraient être sensibles aux modifications (attribuables à l'âge ou à des maladies) que connaît la sexualité chez les femmes. (III-A)
- Les femmes et leurs partenaires devraient être sensibilisés aux modifications qui affectent la sexualité chez les femmes, au fil de l'âge. (III-A)
- Lorsqu'une femme ne considère pas que la baisse de sa libido constitue un phénomène inconfortable, aucun traitement n'est requis. (III-B)

DYSFONCTIONS SEXUELLES FÉMININES

Déclarations sommaires

- Les déterminants de la fonction sexuelle mettent en jeu des mécanismes centraux et périphériques. (II-2)
- La testostérone et les œstrogènes exercent des effets sur la fonction sexuelle. (I)
- Le taux sérique de testostérone ne constitue pas un marqueur utile aux fins du diagnostic de la dysfonction sexuelle. (II-1)
- Le maintien de la santé vaginale et vulvaire constitue le principal champ d'action des œstrogènes. (II-2)

Recommandations

- L'atrophie vulvovaginale devrait faire l'objet d'un traitement chez toutes les femmes ayant passé le cap de la quarantaine qui sont troublées par une dysfonction sexuelle. (I-A)
- L'évaluation de la dysfonction sexuelle féminine ne devrait pas faire appel à la mesure des taux sériques d'androgènes. (I-A)

ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE

Déclarations sommaires

- La tenue d'une brève anamnèse de la sexualité fait partie intégrante de l'évaluation des femmes ménopausées. (III)
- La dysfonction sexuelle peut être répartie en quatre catégories : troubles de la libido, troubles de l'excitation, troubles de l'orgasme et troubles liés à la douleur. Ces catégories se chevauchent souvent. (II-2)
- Les femmes ayant passé le cap de la quarantaine sont celles chez qui la présence d'une faible libido causant de la détresse est la plus courante. (II-2)

- Chez 50 % des femmes, une atrophie vaginale se manifeste dans les trois ans suivant la ménopause; cette atrophie constitue couramment une cause de douleur sexuelle chez les femmes ménopausées. (II-1)
- La douleur sexuelle donne lieu à une cascade de symptômes sexuels nuisibles. (II-1)
- La prise en charge des dysfonctions sexuelles met en jeu une approche à volets multiples traitant des aspects médicaux, psychologiques et relationnels de celles-ci. (III)
- Il a été démontré que le traitement à la testostérone par voie transdermique entraînait une hausse de la libido, de l'excitation et de la fréquence des événements sexuels satisfaisants, et qu'il atténuait la détresse personnelle chez les femmes en ménopause (chirurgicale ou naturelle). Toutefois, aucun produit n'a été approuvé pour cette indication au Canada. (I)

Recommandations

- Les fournisseurs de soins de santé devraient inclure un bref questionnaire de dépistage sexuel dans le cadre de l'anamnèse des femmes ménopausées. Des interventions ne devraient être mises en œuvre que lorsque la patiente est incommodée par ses problèmes de nature sexuelle. (III-A)
- Les quatre catégories de la dysfonction sexuelle (troubles de la libido, troubles de l'excitation, troubles de l'orgasme et troubles liés à la douleur) devraient être utilisées pour faciliter le triage des problèmes formulés par les patientes et leur prise en charge. (III-A)
- Une œstrogénothérapie vaginale devrait être prescrite aux femmes postménopausées qui présentent une atrophie vulvovaginale et une dysfonction sexuelle. (I-A)
- Parmi les meilleures options dont nous disposons à l'heure actuelle pour les femmes qui présentent une baisse de la libido, on trouve la prise en charge de l'atrophie vaginale, la prise en charge des facteurs contributifs qui peuvent être traités et le counseling en sexologie. (I-A)
- Des dilateurs vaginaux, des lubrifiants et des hydratants devraient être offerts aux femmes présentant des symptômes d'atrophie vulvovaginale qui ne peuvent utiliser des œstrogènes. (III-B)
- Les cliniciens devraient souligner, aux patientes qui sont incapables de connaître des relations sexuelles avec pénétration, les avantages d'autres formes de contact sexuel. (III-A)

SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES

Déclarations sommaires

- La dysfonction sexuelle est courante chez les patientes déprimées et chez celles qui prennent des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. (I)
- La perte prématurée de la fonction ovarienne pourrait s'accompagner d'une dysfonction sexuelle attribuable à l'arrêt de la production ovarienne d'œstrogènes et d'androgènes à un moment de la vie où l'activité sexuelle est normalement rehaussée. (II-1)
- Les survivantes du cancer du sein qui utilisent des inhibiteurs de l'aromatase sont plus exposées à la dysfonction sexuelle attribuable à l'atrophie vulvovaginale que les femmes qui utilisent du tamoxifène ou que les sujets témoins. (II-1)

Recommandations

1. Les patientes qui utilisent des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine devraient être renseignées au sujet des effets qu'exercent ces médicaments sur la sexualité et être avisées du fait que ces effets sont réversibles à la suite de l'abandon de la médication. (III-B)
2. La santé sexuelle des patientes qui présentent une insuffisance ovarienne prématurée devrait faire l'objet de discussions. (III-B)
3. Les patientes atteintes du cancer du sein qui utilisent des inhibiteurs de l'aromatase devraient être avisées des effets possibles de ces médicaments sur la sexualité. (II-2B) Chez ces femmes, la décision d'avoir recours à un traitement aux œstrogènes par voie intravaginale pour contrer l'atrophie vulvovaginale grave doit être fondée sur des facteurs liés à la qualité de vie et ne devrait être prise qu'à la suite d'une discussion au sujet des effets incertains de ce traitement sur la récurrence du cancer du sein. (III-I)

Chapitre 9 : Médecine complémentaire et parallèle

Déclarations sommaires

1. La Base de données des produits de santé naturels homologués de Santé Canada dresse la liste des produits dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité ont été évaluées, et dont l'utilisation a été approuvée chez les femmes qui connaissent des symptômes ménopausiques. (III)

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé pourraient offrir à leurs patientes l'utilisation des modalités de médecine complémentaire et parallèle dont l'efficacité a été démontrée pour ce qui est de la prise en charge des symptômes ménopausiques légers. (I-B)

**Le résumé directif du présent document a été
publié antérieurement dans :
J Obstet Gynaecol Can 2014;36(9):834–838**

Évaluation et gestion des risques chez les femmes ménopausées

La ménopause est une étape importante de la vie dans le cadre de laquelle les femmes pourraient, peut-être pour la première fois, être portées à consulter un professionnel de la santé pour en savoir plus au sujet de la prévention de la maladie et de la promotion de la santé à long terme. Les femmes commencent habituellement à connaître des symptômes ménopausiques entre les âges de 40 et de 58 ans, ce qui signifie qu'au moins le tiers de leur vie se déroule après la ménopause¹. Chez les femmes postménopausées vivant dans des pays développés, les trois causes principales de maladie et d'invalidité sont les MCV, le cancer et les fractures associées à l'ostéoporose². Comme le décrivent les chapitres suivants de la présente mise à jour de la Conférence canadienne de consensus sur la ménopause³ et de la Conférence canadienne de consensus sur l'ostéoporose⁴, bon nombre des facteurs de risque propres aux pathologies courantes chez les femmes âgées peuvent être altérés au moyen de l'apport de modifications au mode de vie.

RÉGIME ALIMENTAIRE ET LA MÉNOPAUSE

L'adoption d'un régime alimentaire santé peut prévenir ou atténuer certains des troubles qui pourraient apparaître pendant ou après la ménopause, y compris l'obésité, le diabète de type 2, la cardiopathie, certains types de cancer et l'ostéoporose. Nous devrions rappeler à toutes les femmes pérимénopausées l'importance de l'adoption d'un régime alimentaire santé; de plus, ces femmes devraient considérer la ménopause comme étant une occasion d'apporter des modifications à leur mode de vie qui leur permettront d'assurer leur santé.

Guide alimentaire canadien

Depuis 1942, le « Guide alimentaire canadien » offre des conseils sur le choix des aliments et sur la santé nutritionnelle. La toute dernière version du guide « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien⁵ » offre maintenant des renseignements quant à la quantité et aux types d'aliments recommandés en fonction de l'âge et du sexe, et il souligne l'importance d'allier une activité physique régulière à des bonnes habitudes alimentaires. Le Guide incite les Canadiens

à centrer leur alimentation sur les légumes, les fruits et les grains entiers, à y inclure du lait, de la viande et leurs substituts, et à limiter l'apport en aliments à teneur élevée en calories, en matières grasses (particulièrement en gras trans), en sucre et en sel. Selon le « Guide alimentaire canadien », les femmes dont l'âge se situe entre 51 et 70 ans devraient quotidiennement consommer 7 portions de légumes et de fruits, 6 portions de produits céréaliers, 3 portions de lait et de substituts et 2 portions de viande et de substituts. Chaque groupe alimentaire compte des recommandations qui lui sont propres. Pour ce qui est des légumes et des fruits, on recommande aux Canadiens de manger au moins 1 légume vert foncé et 1 légume orangé chaque jour, de savourer des légumes et des fruits préparés avec peu ou pas de matières grasses, de sucre ou de sel, et de consommer des légumes et des fruits de préférence aux jus. Pour ce qui est des produits céréaliers, on recommande qu'au moins la moitié des portions consommées chaque jour soient composées de grains entiers et que les produits choisis soient faibles en lipides, en sucre et en sel. Pour ce qui est des produits laitiers et de leurs substituts, on recommande de boire quotidiennement du lait écrémé ou du lait à 1 % ou à 2 % de matières grasses; de plus, on recommande de choisir des substituts du lait plus faibles en matières grasses. Pour ce qui est de la viande et de ses substituts, on recommande de consommer des substituts tels que des légumineuses et du tofu, de consommer au moins deux portions de poisson par semaine et de consommer des viandes maigres et des substituts préparés avec peu ou pas de matières grasses ou de sel.

« Mon Guide alimentaire » (une composante interactive du site Web « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien » de Santé Canada) aide les utilisateurs à personnaliser leurs renseignements alimentaires en neuf étapes, en fonction de l'âge, du sexe et des préférences alimentaires. Le site Web du guide compte également un outil nommé « Mes portions du Guide alimentaire ». Cet outil (pouvant être imprimé) permet aux Canadiens de tous âges d'effectuer le suivi de leurs choix alimentaires quotidiens et de les comparer aux recommandations du « Guide alimentaire ».

Le site Web de Santé Canada compte également un lien vers un autre outil : ProfilAN (Profil activités et nutrition, à <http://www.eatracker.ca>), lequel est un outil conçu par les Diététistes du Canada pour aider les gens à consulter les choix d'aliments et d'activités qui s'offrent à eux, à analyser des recettes et à planifier leurs repas. Cet outil offre des conseils aux personnes qui cherchent à apporter des modifications santé à leurs habitudes en matière d'alimentation et d'activité physique.

Régime alimentaire et risque de maladie cardiaque

Des études observationnelles ont indiqué une relation entre les taux sériques de cholestérol et les MCV⁶. Les mesures alimentaires visant à abaisser ces taux sont une composante importante de la prévention des maladies⁷. Selon les lignes directrices canadiennes sur le cholestérol⁸, un régime alimentaire faible en sodium et en sucres simples (dans le cadre duquel les graisses non saturées sont préférées aux graisses saturées et trans, et la consommation de fruits, de légumes et de fibres est accrue) est recommandé. Les résultats issus de la *Nurses' Health Study* laissent entendre que le fait de remplacer les graisses saturées et les acides gras trans alimentaires par des matières grasses non hydrogénées, mono-insaturées et polyinsaturées pourrait s'avérer plus efficace en matière de baisse du risque de MCV que la diminution de l'apport global en matières grasses chez les femmes⁹. Chez les Canadiens en santé dont l'âge se situe entre 51 et 70 ans, l'apport quotidien adéquat en sodium devrait être de 1 300 mg; la limite supérieure en matière de sodium est de 2 300 mg, soit l'équivalent d'une cuillerée à thé rase de sel blanc¹⁰. Il est également conseillé d'adopter un régime pauvre en calories pour atteindre et maintenir un poids corporel idéal⁸. Fait intéressant, le contenu du régime alimentaire (soit les pourcentages de protéines, de glucides et de matières grasses) ne semble pas exercer une influence sur le maintien d'un poids santé, tant et aussi longtemps que l'on s'assure de réduire l'apport en calories^{8,11}. Pour ce qui est des personnes qui présentent une hypertriglycéridémie, une diminution de l'apport en alcool et en glucides raffinés (conjointement avec une augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6) s'avère indiquée⁸. Parmi les sources alimentaires potentielles de ces gras, on trouve les poissons d'eaux froides (saumon, thon et flétan), les graines de lin et l'huile de lin. Parmi les autres stratégies alimentaires visant l'atténuation du risque de MCV, on trouve la hausse de l'apport en flavonoïdes^{12,13} (substance que l'on trouve dans les légumes, les fruits et le thé), en folate alimentaire¹⁴ (substance que l'on trouve dans les légumes, les fruits et les céréales) et en produits de soja¹⁵ (sources d'isoflavones). Bien qu'une récente publication ait avancé la possibilité que les suppléments de calcium

entraînent une hausse du risque de coronaropathie¹⁶, une analyse approfondie des données issues de l'étude WHI ne soutient pas une telle association¹⁷.

Régime alimentaire et santé des os

La vitamine D et le calcium sont des composantes essentielles de la prévention de l'ostéoporose et pourraient atténuer le risque de voir apparaître d'autres problèmes de santé, tels que le diabète et des troubles du système immunitaire. Bien que l'exposition au soleil fournisse de la vitamine D, les Canadiens sont exposés à un risque de carence saisonnière en vitamine D puisque, pendant l'hiver dans les pays se situant au-delà du 35° de latitude septentrionale, la lumière du soleil ne contient pas assez de rayons UVB pour assurer la production de vitamine D^{18,19}. La supplémentation est nécessaire pour l'obtention de taux adéquats, puisque l'apport alimentaire n'exerce qu'un effet minimal. Ostéoporose Canada¹⁸ recommande l'administration systématique d'une supplémentation en vitamine D pour tous les Canadiens d'âge adulte, et ce, toute l'année : les adultes en santé n'étant exposés qu'à un faible risque de carence en vitamine D (soit ceux de moins de 50 ans, en l'absence d'ostéoporose ou de troubles affectant l'absorption ou l'action de la vitamine D) nécessitent de 400 à 1 000 UI par jour, tandis que les adultes plus jeunes qui sont exposés à un risque élevé (présence d'ostéoporose, de multiples fractures ou de troubles affectant l'absorption de la vitamine D) et les adultes de plus de 50 ans nécessitent au moins de 800 à 1 000 UI par jour; chez les personnes qui nécessitent une supplémentation additionnelle pour obtenir des taux optimaux de vitamine D, des doses pouvant atteindre la « limite supérieure tolérable (quant à l'apport) » actuelle de 2 000 UI peuvent être administrées sans supervision médicale.

En combinaison avec la vitamine D, le calcium atténue considérablement le risque de fractures^{20,21}.

Pour ce qui est des femmes dont l'âge se situe entre 19 et 50 ans, Ostéoporose Canada recommande un apport quotidien en calcium de 1 000 mg, tandis que pour ce qui est des femmes de plus de 50 ans, l'apport quotidien recommandé est de 1 200 mg²². Bien que la limite supérieure tolérable quant à l'apport quotidien en calcium, toutes sources confondues (alimentation et suppléments), soit de 2 500 mg, les suppléments de calcium de plus de 1 200 mg par jour sont souvent à l'origine de symptômes gastro-intestinaux comme la constipation, ce qui affecte l'observance. Ostéoporose Canada avance que le yogourt, le fromage et les boissons, les crèmes pâtisseries et les poudings enrichis de calcium sont tous des sources adéquates de calcium. Pour les personnes qui présentent une intolérance aux produits laitiers, les boissons de soja,

d'amande et de riz enrichies de calcium, le jus d'orange enrichi de calcium et le saumon ou les sardines en conserve constituent de bonnes solutions de recharge.

Régime alimentaire et risque de cancer

On estime que, chaque année, de 30 % à 40 % de tous les décès attribuables au cancer sont liés au régime alimentaire et au manque d'activité physique (y compris le fait de présenter une surcharge pondérale ou d'être obèse), tandis qu'un autre 30 % de ces décès sont attribuables aux produits du tabac²³. Bien que le mécanisme expliquant exactement comment l'excès de masse adipeuse, la consommation d'un trop grand nombre de calories et le manque d'activité physique causent une hausse du risque de cancer ne soit pas encore bien compris, le lien entre ces facteurs et des cancers tels que ceux du sein (chez les femmes qui ont connu leur ménopause²⁴), du côlon et du rectum, de l'endomètre, de l'œsophage et du rein n'en demeure pas moins indéniable. La Société canadienne du cancer²⁵ recommande que tous les Canadiens atteignent et maintiennent un poids santé tout au long de leur vie, en respectant les recommandations du « Guide alimentaire canadien » quant à une bonne alimentation. Parmi les recommandations de la Société canadienne du cancer, on trouve le fait de manger à des heures régulières, le fait de réduire la taille des portions, le fait de revoir la composition des assiettes (une moitié de légumes, un quart de produits de grains entiers et l'autre quart de viande ou de substituts), le fait d'utiliser des assiettes plus petites et le fait de limiter l'apport en viande transformée et en viande rouge.

EXERCICE ET MÉNopause

La pratique régulière d'exercices constitue une façon simple et efficace pour les femmes ménopausées d'améliorer leur santé tant physique que mentale. Parmi les nombreux avantages que confère l'exercice, on trouve des améliorations quant aux taux sériques de lipides et au poids, ainsi qu'un effet protecteur contre les MCV, l'ostéoporose, le diabète et le cancer du sein²⁴. Les femmes qui font régulièrement de l'exercice signalent des taux moindres de stress, des règles moins intenses et une atténuation des symptômes ménopausiques (y compris les sueurs nocturnes et les bouffées de chaleur).

Selon les recommandations de la Société canadienne de physiologie de l'exercice²⁶, les femmes âgées de 18 à 64 ans devraient faire chaque semaine au moins 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée à élevée par séances d'au moins 10 minutes. La SCPE recommande également d'intégrer des activités permettant de renforcer les muscles et les os et faisant appel aux groupes musculaires

importants au moins deux jours par semaine. Les programmes d'exercice devraient être conçus en fonction de l'âge, des capacités et des préférences de la femme en question. Les femmes sédentaires devraient se voir conseiller de débiter lentement et d'augmenter l'intensité de leurs activités physiques de façon graduelle. Ostéoporose Canada²⁷ recommande la pratique d'exercices de mise en charge (comme la marche, la danse, la danse aérobique sur marche ou la course) selon une intensité allant de modérée à vigoureuse pendant un minimum de 20 à 30 minutes, de trois à cinq jours par semaine, pour améliorer la santé cardiovasculaire et la solidité des os. La pratique d'exercices de musculation au moyen de poids libres, d'appareils de musculation ou de bandes d'exercice (ou encore en utilisant le poids du corps à titre de résistance) est recommandée de deux à trois jours par semaine (de 2 à 3 séances comptant de 8 à 12 répétitions) pour accroître la force musculaire et améliorer la solidité des os, la posture et la mobilité²⁷. La pratique, de deux à trois jours par semaine, d'activités qui améliorent l'équilibre et la mobilité (comme le tai chi et le yoga) peut mener à une diminution du nombre de chutes et du risque de fracture²⁷. Des activités qui améliorent la posture (y compris l'utilisation de mouvements sûrs et la prise de conscience de sa position et de sa posture) devraient être pratiquées en tout temps pour réduire le risque de blessures au dos, de chutes et de fractures²⁷.

MODIFICATION DU MODE DE VIE, ÉVALUATION DU RISQUE ET SANTÉ CARDIOVASCULAIRE

La ménopause devrait être perçue, par les fournisseurs de soins de santé, comme une occasion d'évaluer et de modifier le risque cardiovasculaire. Malgré les améliorations générales que nous avons mises en œuvre dans le domaine des soins de santé, le risque de maladie cardiaque continue d'être sous-estimé chez les femmes. Les MCV demeurent la principale cause de décès et un important facteur contributif en ce qui concerne la maladie et l'invalidité chez les femmes : la moitié de toutes les femmes postménopausées connaîtront une MCV et le tiers d'entre elles en mourront. Quatre-vingt pour cent de toutes les MCV sont évitables, ce qui est considérable lorsque l'on tient compte du fait que les MCV entraînent des coûts annuels s'élevant à 22 milliards de dollars au Canada; l'identification et la prise en charge précoces des risques cardiovasculaires pourraient permettre la prévention des MCV. Les interventions visant les comportements qui influencent la santé demeurent l'une des pierres angulaires de la prévention des maladies chroniques (y compris la prévention des MCV) chez les femmes et leur importance devrait être soulignée au cours de chacune des consultations de santé (Annexe).

L'étude INTERHEART²⁸ (laquelle s'est penchée sur les facteurs de risque modifiables au sein d'un grand nombre de populations) a déterminé que, dans le cas des femmes, 94 % des risques de MCV pouvaient être attribués à des facteurs modifiables. Parmi les facteurs que cette étude a identifiés comme contribuant de façon substantielle à la hausse du risque de MCV, on trouvait le diabète sucré, l'hypertension, l'obésité abdominale, le tabagisme en cours et le stress psychosocial. Chacun de ces risques peut être atténué au moyen d'interventions et/ou de choix appropriés.

Antécédents de complications de grossesse et risque de MCV

Il a été démontré que l'apparition de complications courantes pendant la grossesse (notamment, la prééclampsie, l'hypertension gestationnelle, le diabète gestationnel, le décollement placentaire, l'accouchement préterme idiopathique et/ou le retard de croissance intra-utérin) permettait de prédire le risque de MCV prématurées et de décès attribuable aux MCV²⁹. La mise à jour de 2011 des lignes directrices *Evidence-Based Guidelines for the Prevention of CVD in Women* de l'*American Heart Association* indique maintenant que ces complications de la grossesse sont pertinentes pour ce qui est de la détermination du risque de MCV³⁰.

Diagnostic, évaluation et suivi de l'hypertension

Chez les femmes, la tension artérielle augmente habituellement après la ménopause. Les modifications hormonales associées à la ménopause peuvent mener à un gain de poids et rendre la tension artérielle plus sensible au sel consommé, ce qui contribue aux modifications de la tension artérielle qui sont constatées après la ménopause³¹. La tension artérielle devrait être mesurée dans le cadre de toutes les consultations qui s'y prêtent, et ce, afin de pouvoir dépister l'hypertension, évaluer le risque cardiovasculaire et effectuer le suivi du traitement antihypertenseur, le cas échéant. Parmi les risques réversibles d'hypertension, on trouve l'obésité, les mauvaises habitudes alimentaires, un apport élevé en sodium, la sédentarité et la consommation de quantités élevées d'alcool. Une attention particulière devrait être portée à ces facteurs dans le cadre de l'évaluation des femmes ménopausées et postménopausées. Lorsque la pression systolique est ≥ 140 mmHg et/ou la pression diastolique est ≥ 90 mmHg, une consultation particulièrement vouée à l'évaluation de l'hypertension devrait être mise à l'horaire, conformément au Programme éducatif canadien sur l'hypertension³². Lorsque ces pressions sont élevées-normales (de 130 à 139 mmHg et de 85 à 89 mmHg, respectivement), la tenue d'un suivi annuel est recommandée. Dans le cadre de la consultation

initiale consacrée à l'évaluation de l'hypertension, lorsque ces pressions sont ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg, au moins deux mesures additionnelles devraient être prises au cours de cette même consultation au moyen d'un appareil validé; la première mesure devrait alors être rejetée et la moyenne des deux autres mesures devrait être calculée. Dans le cadre de la deuxième consultation consacrée à l'évaluation de l'hypertension, les patientes qui présentent une atteinte macrovasculaire des organes cibles, un diabète sucré ou une néphropathie chronique (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min par $1,73$ m²) peuvent être considérées comme étant hypertendues lorsque ces pressions sont ≥ 140 et/ou ≥ 90 mmHg. Les patientes qui ne présentent pas une atteinte macrovasculaire des organes cibles, un diabète sucré ou une néphropathie chronique peuvent être considérées comme étant hypertendues lorsque ces pressions sont ≥ 180 et/ou ≥ 110 mmHg. Les patientes qui ne présentent pas une atteinte macrovasculaire des organes cibles, un diabète sucré ou une néphropathie chronique, mais qui présentent des pressions inférieures à ces valeurs, devraient faire l'objet d'une évaluation approfondie au moyen de mesures manuelles en cabinet, de mesures ambulatoires ou de mesures à domicile. Dans le cas des mesures manuelles en cabinet, les patientes peuvent être considérées comme étant hypertendues lorsque les moyennes des mesures de ces pressions menées dans le cadre des trois premières consultations sont ≥ 160 ou ≥ 100 mmHg ou lorsque les moyennes calculées au moyen des valeurs obtenues dans le cadre de cinq consultations sont ≥ 140 ou ≥ 90 mmHg. Les patientes hypertendues à qui l'on n'offre que des conseils sur la modification du mode de vie devraient consulter leur fournisseur de soins à des intervalles de trois à six mois; les patientes qui présentent des pressions plus élevées doivent consulter leur fournisseur de soins à des intervalles plus rapprochés (tous les mois ou tous les deux mois).

Dyslipidémie et évaluation du risque cardiovasculaire

Les lignes directrices 2012 de la Société canadienne de cardiologie sur la dyslipidémie³³ recommandent l'établissement d'un profil lipidique complet, tous les 1 à 3 ans, chez les femmes de 50 ans ou plus ou postménopausées et chez celles qui comptent des facteurs de risque additionnels (comme le tabagisme actuel, le diabète et l'hypertension artérielle). Une évaluation du risque cardiovasculaire utilisant le score de risque de Framingham devrait être menée tous les 3 à 5 ans chez les femmes dont l'âge se situe entre 50 et 75 ans. En présence d'antécédents familiaux de MCV prématurées (c.-à-d. chez un parent de premier degré < 55 ans, pour les hommes, et < 65 ans, pour les femmes), les paramètres quant à l'âge devraient être modifiés. Une évaluation du

risque pourrait également être menée chaque fois qu'une modification affecte les risques auxquels l'on s'attend que la patiente soit exposée. Les femmes moins âgées qui présentent plus d'un facteur de risque de MCV prématurées pourraient également tirer avantage de la tenue d'une évaluation du risque, cette dernière pouvant alors les inciter à améliorer leur mode de vie. Le score de risque de Framingham offre une estimation raisonnable du risque sur 10 ans d'événement cardiovasculaire majeur pour une large proportion de la population canadienne. Toutefois, ce score ne tient pas compte des antécédents familiaux de MCV prématurées, lesquels multiplient par 1,7 le risque auquel les femmes sont exposées. Malgré les limites de l'évaluation du risque total de MCV, cet exercice contribue néanmoins à l'amélioration de la prise en charge de la tension artérielle et de la lipidémie. Le score de risque de Reynolds (<http://www.reynoldsriskscore.org>), soit un outil qui tient compte tant des antécédents familiaux que du résultat du test visant à déterminer le taux de protéines C-réactives à haute sensibilité, pourrait être substitué au score de risque de Framingham.

Chez les femmes n'étant exposées qu'à un faible risque, le recours à la pharmacothérapie devrait être envisagé lorsque le taux de cholestérol LDL est $\geq 5,0$ mmol/l ou lorsque des signes indiquent la présence d'une dyslipidémie génétique (p. ex. hypercholestérolémie familiale). Chez les femmes exposées à un risque intermédiaire, la mise en œuvre d'un traitement devrait être envisagée en présence d'un taux de cholestérol LDL $\geq 3,5$ mmol/l. La mise en œuvre d'un traitement devrait être envisagée chez toutes les femmes exposées à un risque élevé (peu importe le taux de cholestérol LDL qu'elles présentent à ce moment), l'objectif visé étant alors l'obtention d'un taux de cholestérol LDL $\leq 2,0$ mmol/l (ou d'une baisse de ce taux équivalant à 50 % ou plus) pour assurer une réduction optimale du risque.

Femmes préménopausées exposées à un risque

Le syndrome des ovaires polykystiques est une endocrinopathie dont la présence est fréquemment constatée chez les femmes en âge de procréer³⁴. Ce trouble affecte non seulement la qualité de vie des femmes en âge de procréer, il accentue également le risque de maladie et de décès au moment de la ménopause³⁴. Une cohorte de femmes présentant ce syndrome qui ont fait l'objet d'un suivi pendant de nombreuses années à la suite de la tenue d'une résection cunéiforme a permis de constater que ces femmes connaissaient une ménopause tardive et qu'elles présentaient une prévalence accrue de diabète (16 %) et d'hypertension (40 %)³⁴.

Il est important que tous les médecins participant aux

soins offerts aux femmes qui présentent les troubles susmentionnés soulignent à ces femmes l'importance des modifications du mode de vie et qu'ils évaluent leur risque cardiaque tous les 3 à 5 ans au moyen du score de risque de Framingham. Bien que ce score ait tendance à être faible chez les femmes préménopausées, il est particulièrement important de porter attention aux risques futurs et à la modification du mode de vie chez celles qui présentent un syndrome des ovaires polykystiques et un diabète sucré gestationnel. Parmi les aspects importants du dépistage du risque cardiovasculaire, on trouve la mesure de la tension artérielle, du tour de taille et de l'IMC à intervalles réguliers, l'établissement du profil lipidique, la détermination des taux de glucose et de HgA1c à jeun, et l'utilisation d'un système de notation composite tel que le score de risque de Framingham.

Poids corporel

Les Lignes directrices pour la classification du poids chez les adultes³⁵ de Santé Canada constituent un outil utile pour l'évaluation du risque de constater des problèmes de santé associés aussi bien à un poids insuffisant qu'à un excès de poids. Ce système de classification utilise le tour de taille et l'IMC.

Au fur et à mesure de la ménopause, la distribution des tissus adipeux peut en venir à se modifier, causant ainsi une augmentation du tour de taille. Cette mesure constitue un indicateur des tissus adipeux abdominaux. La présence d'un excédent de tissus adipeux autour de la taille et de la partie supérieure du corps (corps en forme de « pomme ») est associée à un risque pour la santé plus important que celui qui est associé à la présence de tissus adipeux plutôt situés au niveau des hanches et des cuisses (corps en forme de « poire »). Chez les femmes, un tour de taille ≥ 88 cm (35 pouces) est associé à un risque accru de problèmes de santé tels que le diabète, les maladies cardiaques et l'hypertension³⁵.

Les adultes qui présentent un IMC élevé (≥ 25 kg/m²; surcharge pondérale ou obésité) comptent un pourcentage élevé de tissus adipeux, ce qui est associé à un risque accru de problèmes de santé tels que le diabète, les maladies cardiaques, l'hypertension, les maladies vésiculaires et certaines formes de cancer. La présence d'un faible IMC ($< 18,5$ kg/m²; poids insuffisant) est associée à des problèmes de santé tels que l'ostéoporose, la dénutrition et les troubles de l'alimentation³⁵.

La classification du poids peut être utilisée à titre d'outil d'évaluation initiale en vue d'identifier les femmes exposées à un risque relatif accru de maladie et de décès. Toutefois, le risque associé à un tour de taille ou à un IMC particulier

varie considérablement d'une femme à l'autre^{35,36}. Pour cette raison, l'estimation du risque auquel est exposée une femme donnée ne devrait pas être seulement fondée sur ces mesures; l'utilisation de ces dernières devrait s'inscrire dans le cadre d'une évaluation plus exhaustive du risque. Une telle évaluation pourrait également se fonder, en fonction de l'âge et d'autres facteurs, sur des renseignements quant à la présence d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, la dyslipidémie, les antécédents familiaux de maladie et les antécédents personnels en matière de poids (c.-à-d. les profils de gain et de perte de poids). De surcroît, les comportements personnels en matière de santé (comme la consommation de tabac, les habitudes alimentaires et les habitudes quant aux activités physiques) nécessitent une évaluation, tout comme les facteurs psychologiques et sociaux associés au poids³⁵.

Consommation d'alcool et tabagisme

La consommation d'alcool et le tabagisme sont tous deux des facteurs de risque associés à de nombreuses maladies chroniques. Pour ce qui est des Canadiens qui choisissent de boire, le Centre canadien de lutte contre les toxicomanies (CCLT)³⁷ recommande au plus 10 verres par semaine pour les femmes et pas plus de deux verres par jour. Il est recommandé de prévoir, chaque semaine, des jours sans alcool pour éviter de développer une habitude. On recommande aux femmes de ne pas consommer plus de trois verres en une même occasion. Dans le cadre des lignes directrices du CCLT, un verre correspond à une bouteille de 341 ml (12 oz) d'une boisson dont la teneur en alcool est de 5 % (bière, cidre ou cooler), à une coupe de 142 ml (5 oz) de vin dont la teneur en alcool est de 12 % ou à 43 ml (1,5 oz) d'un spiritueux dont la teneur en alcool est de 40 % (rye, gin, rhum, etc.).

L'abandon du tabagisme est fortement encouragé. Le Réseau d'action canadien pour l'avancement, la dissémination et l'adoption de pratiques en matière de traitement du tabagisme fondées sur l'expérience clinique³⁸ a publié des lignes directrices sur l'abandon du tabagisme à l'intention des Canadiens. Ce réseau recommande à tous les fournisseurs de soins de mettre régulièrement à jour le statut de tous leurs patients quant au tabagisme, de conseiller clairement à leurs patients d'abandonner le tabagisme, d'évaluer la volonté de leurs patients à se soumettre à un traitement qui leur permettra d'atteindre l'abstinence et d'offrir leur aide à tous les utilisateurs de tabac qui expriment la volonté d'entamer un traitement pour renoncer au tabagisme.

Accident vasculaire cérébral et ménopause

L'accident vasculaire cérébral constitue également une des principales causes d'invalidité et de décès chez les femmes, particulièrement chez les femmes postménopausées.

Parmi les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (lesquels sont également semblables pour ce qui est d'autres formes de maladie vasculaire), on trouve l'obésité, l'hyperlipidémie, l'hypertension, le tabagisme et le diabète. Ces facteurs de risque sont courants chez les Nord-Américaines au moment où elles atteignent la ménopause; de plus, certains segments de cette population (comme les femmes d'ascendance africaine) sont plus susceptibles de connaître ces facteurs de risque. Les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral devraient faire l'objet d'une intervention chez toutes les femmes ménopausées.

La pierre angulaire de la prévention des MCV demeure la mise d'un accent sur l'adoption à vie d'un mode de vie sain comprenant un régime alimentaire équilibré et bon pour le cœur, la pratique d'exercices modérés, le maintien d'un poids santé, l'abandon du tabagisme, la consommation limitée d'alcool et une attention portée à la prise en charge des facteurs de risque connus (tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète sucré). Pour assurer la prévention des MCV chez les femmes postménopausées, il est essentiel de procéder à l'identification, à l'évaluation et à la prise en charge des facteurs de risque modifiables.

HUMEUR ET DÉPRESSION

La plupart des femmes connaissent, à partir de la quarantaine, une période de transition n'exerçant que peu ou pas d'effets significatifs sur leur bien-être psychologique. Toutefois, de récentes données probantes avancent que, pour certaines femmes, ce moment de la vie constitue une période pendant laquelle elles présentent une vulnérabilité accrue pour ce qui est de la manifestation de symptômes dépressifs ou d'un épisode dépressif majeur (récurrent ou d'apparition nouvelle). Outre la présence d'antécédents de dépression, divers facteurs semblent influencer ou médier le risque de dépression à partir de la quarantaine : la présence et la gravité des SVM (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), la survenue d'événements stressants de la vie, des troubles du sommeil et, ce qui est encore plus important, la présence d'antécédents de sensibilité de l'humeur liée au système reproducteur (c.-à-d. dysphorie prémenstruelle, dépression postpartum ou symptômes liés à l'humeur pendant la grossesse).

Il est impératif de procéder à une anamnèse génésique exhaustive afin de détecter les femmes qui sont exposées à un risque élevé de connaître de troubles de l'humeur et de l'anxiété à partir de la quarantaine. Pour évaluer, à premier abord, la présence actuelle de symptômes liés à l'humeur, les cliniciens pourraient avoir recours à de brefs outils standardisés de dépistage ou encore utiliser de simples

questions dont la grande sensibilité quant au dépistage est éprouvée, telles que « Vous êtes-vous sentie misérable ou déprimée, la plupart du temps, au cours des deux dernières semaines? » ou « Avez-vous perdu le goût de la vie ou avez-vous pris peu de plaisir à vaquer à vos activités habituelles au cours des deux dernières semaines? »

Bien que les antidépresseurs demeurent le traitement à privilégier pour contrer la dépression majeure à quelque moment de la vie que ce soit, il est important d'adapter la stratégie de traitement de façon à ce qu'elle aborde les multiples domaines de symptômes que présentent les femmes d'âge mûr en dépression. La pratique régulière d'exercices et l'adoption d'un régime alimentaire équilibré pourraient atténuer ou même prévenir certains des symptômes incommodants. La psychothérapie fondée sur des données probantes et les traitements tant hormonaux que non hormonaux ont leur rôle à jouer dans l'arsenal thérapeutique visant, en bout de ligne, la réduction du fardeau global et de la déficience fonctionnelle qui sont associés à la dépression au sein de cette population.

AVANTAGES ADDITIONNELS DE LA MODIFICATION DU MODE DE VIE

Les avantages de l'adoption d'un mode de vie sain vont bien au-delà de l'optimisation de la santé cardiovasculaire. Certaines sources ont laissé entendre que la restriction de l'apport calorique pouvait donner lieu à une hausse significative des scores de mémoire verbale³⁹. Pour assurer la conservation optimale de la mémoire et de la cognition, les femmes devraient être avisées de l'importance d'une bonne santé globale, y compris une bonne santé cardiovasculaire, la pratique d'exercices⁴⁰, le fait d'éviter de consommer de l'alcool à outrance et les mesures visant l'atténuation du risque de diabète et d'hypertension, ainsi que le maintien d'un esprit vif.

Les modifications du mode de vie sont également essentielles pour la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose. En plus des facteurs alimentaires et du manque d'activité physique (tel que nous en avons déjà discuté), la consommation d'alcool à outrance et le tabagisme entraînent la hausse du risque d'ostéoporose⁴¹. La consommation régulière de plus de deux verres d'alcool par jour entraîne une hausse de ce risque, peut-être en raison du fait que l'alcool peut nuire à la capacité du corps à absorber le calcium. Le rôle exact que joue le tabac en matière d'ostéoporose n'a pas été clairement élucidé; quoi qu'il en soit, certaines données probantes laissent bel et bien entendre que le tabagisme contribue à l'affaiblissement des os.

Les facteurs de risque d'incontinence urinaire pourraient également être modifiés au moyen de changements apportés au mode de vie. Parmi ces facteurs de risque, on trouve l'obésité, la quantité et le type de l'apport liquidien, et le tabagisme. Dans le cas des femmes obèses (IMC de base moyen, 38,3 kg/m²), même une baisse de l'IMC d'aussi peu que 5 % peut donner lieu à une amélioration subjective considérable en ce qui concerne la fuite d'urine⁴². Les effets de l'IMC et du gain pondéral ont été évalués chez 30 000 femmes présentant une incontinence urinaire d'apparition récente dans le cadre de la *Nurses' Health Study II*⁴³. La hausse du risque de voir apparaître une incontinence est proportionnelle à la hausse de l'IMC (P en ce qui concerne la tendance < 0,001). Les hausses étaient semblables pour tous les types d'incontinence. La hausse du risque d'incontinence est également proportionnelle à la hausse du gain pondéral chez l'adulte (P en ce qui concerne la tendance < 0,001) : le RC en ce qui concerne l'apparition d'une incontinence au moins hebdomadaire était de 1,44 (IC à 95 %, 1,05 - 1,97), chez les femmes qui avaient pris de 5,1 à 10 kg depuis le début de l'âge adulte, et de 4,04 (IC à 95 %, 2,93 - 5,56), chez les femmes qui avaient pris plus de 30 kg, par comparaison avec les femmes qui avaient maintenu leur poids (marge de tolérance : plus ou moins 2 kg). Au sein de la même population, l'activité physique était associée à une baisse significative du risque d'apparition d'une incontinence urinaire. Les résultats semblaient légèrement plus accentués dans le cas de l'incontinence urinaire à l'effort que dans le cas de l'incontinence urinaire par impériosité⁴⁴.

RÔLE DES FOURNISSEURS DE SOINS

La promotion de la santé et la prévention des maladies constituent les assises de la prise en charge exhaustive de la santé des femmes et sont des stratégies d'une importance cruciale pour l'attribution responsable des ressources limitées dont nous disposons en matière de soins de santé. Les fournisseurs de soins de santé doivent évaluer le risque cardiovasculaire au moyen du score de risque de Framingham, et ce, chez toutes leurs patientes postménopausées. De plus, nous disposons de données probantes qui indiquent que l'adoption d'un mode de vie sain mène à l'obtention d'une meilleure qualité de vie et que la tenue d'une discussion à ce sujet avec des fournisseurs de soins accroît la probabilité qu'une patiente apporte des modifications santé à son mode de vie. Les médecins de famille, tout comme les obstétriciens-gynécologues, font partie intégrante de ce processus. Le dépistage des facteurs de risque et l'identification des femmes exposées à un risque accru figurent parmi les premières étapes

Tableau 1.1 Ressources

Sujet	Organisation et détails	Site Web*
Risque de cancer du sein	<i>US National Cancer Institute: Breast Cancer Risk Assessment Tool</i>	http://www.cancer.gov/bcrisktool
Maladie : risque et prévention	<i>Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine: Your Disease Risk</i> (outil, conçu à l'origine par le <i>Harvard Center for Cancer Prevention</i> , qui traite du cancer, du diabète, de la maladie cardiovasculaire, de l'ostéoporose et de l'AVC)	http://www.yourdiseaserisk.wustl.edu
Exercice	Agence de la santé publique du Canada : Guide d'activité physique	http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-ps/hl-mvs/pa-ap/index-fra.php
Maladie cardiovasculaire et AVC	Fondation des maladies du cœur du Canada : Renseignements sur la maladie cardiovasculaire, l'AVC, la nutrition, l'activité physique, l'abandon du tabagisme et la diminution du stress	http://www.hsf.ca http://www.thehearttruth.ca
Ménopause	Outil offert en anglais qui permet de calculer le risque de maladie cardiaque en fonction des résultats de l'étude de Framingham	http://bodyandhealth.canada.com/health_tools.asp?t=17&text_id=2704
	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada : Directives cliniques, rapports de conférence de consensus et documents pédagogiques destinés aux consommateurs	http://www.sogc.org http://www.mamenopause.ca
Nutrition	Santé Canada : Bien manger avec le Guide alimentaire canadien	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index-fra.php
	Les diététistes du Canada: ProfilAN (Profil activités et nutrition)	http://www.dietitians.ca/public/content/eat_well_live_well/french/eaetracker/index.asp
Ostéoporose	Ostéoporose Canada : Renseignements sur le diagnostic, la prévention et le traitement	http://www.osteoporosis.ca
Santé sexuelle	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada : Nouvelles et renseignements sur les questions de santé sexuelle, dont une section à l'intention des femmes de plus de 50 ans	http://www.masexualite.ca
Maîtrise du poids	<i>US National Heart, Lung, and Blood Institute: Aim for a Healthy Weight (Obesity Education Initiative</i> : Renseignements à l'intention des patients, du public et des professionnels de la santé)	http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/obesity/lose_wt/index.htm

*Date de la dernière consultation : Le 13 mars 2014.

cruciales. L'offre de conseils, d'encouragements et d'un soutien, conjointement avec le recours à des ressources pédagogiques fiables (Tableau 1.1), constitue un appoint fondamental à tout autre conseil médical pouvant s'avérer approprié. L'adoption d'une approche personnalisée pour ce qui est de l'offre de soins exhaustifs (fondée sur les avantages et les risques identifiés et utilisée conjointement avec une réévaluation à intervalles réguliers) nous permettra de nous adapter à l'évolution des besoins des femmes.

ÉVALUATION DU RISQUE ET HT POSTMÉNOPAUSIQUE

Un outil pratique d'évaluation du risque chez les femmes ménopausées est offert à la fin du présent chapitre. Les femmes présentant des symptômes ménopausiques allant de modérés à graves qui envisagent d'avoir recours à l'HT tireront avantage de la tenue d'une évaluation du risque de TEV⁴⁵⁻⁴⁷. Reportez-vous au Chapitre 4 pour plus de détails sur l'HT.

Recommandations à l'intention des patientes

1. Les femmes dont l'âge se situe entre 51 et 70 ans devraient quotidiennement consommer 7 portions de légumes et de fruits, 6 portions de produits céréaliers, 3 portions de lait et de substituts et 2 portions de viande et de substituts. (III-A)
2. Un régime alimentaire faible en sodium et en sucres simples (dans le cadre duquel les graisses non saturées sont préférées aux graisses saturées et trans, et la consommation de fruits, de légumes et de fibres est accrue) est recommandé. (I-A)
3. L'administration systématique d'une supplémentation en vitamine D et un apport quotidien en calcium sont recommandés pour tous les Canadiens d'âge adulte, et ce, toute l'année. (I-A)
4. L'atteinte et le maintien d'un poids santé tout au long de la vie sont recommandés. (I-A)
5. Les femmes âgées de 18 à 64 ans devraient faire chaque semaine au moins 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée à élevée par séances d'au moins 10 minutes. (I-A)

Recommandations à l'intention des fournisseurs de soins de santé

- Chez les femmes, un tour de taille ≥ 88 cm (35 pouces) est associé à un risque accru de problèmes de santé tels que le diabète, les maladies cardiaques et l'hypertension; la mesure du tour de taille devrait donc faire partie de l'évaluation initiale visant l'identification des risques. (II-2A)
- Les fournisseurs de soins devraient mettre régulièrement à jour le statut de tous leurs patientes quant au tabagisme, (I-A) conseiller clairement à leurs patientes d'abandonner le tabagisme, (I-C) évaluer la volonté de leurs patientes à se soumettre à un traitement qui leur permettra d'atteindre l'abstinence (abandon du tabagisme) (I-C) et offrir leur aide à toutes les utilisatrices de tabac qui expriment la volonté d'entamer un traitement pour renoncer au tabagisme. (I-A)
- La tension artérielle devrait être mesurée et maîtrisée tout au long de la ménopause. (II-2B) Lorsque la pression systolique est ≥ 140 mmHg et/ou la pression diastolique est ≥ 90 mmHg, une consultation particulièrement vouée à l'évaluation de l'hypertension devrait être mise à l'horaire. (III-A)
- Un profil lipidique devrait être établi chez les femmes postménopausées ou de 50 ans ou plus et chez celles qui comptent des facteurs de risque additionnels (comme le tabagisme actuel, le diabète et l'hypertension artérielle). (II-2A)
- Une évaluation du risque cardiovasculaire au moyen du score de risque de Framingham devrait être menée tous les 3 à 5 ans chez les femmes dont l'âge se situe entre 50 et 75 ans. (II-2A)
- Les antécédents de complications de la grossesse (la prééclampsie, l'hypertension gestationnelle, le diabète gestationnel, le décollement placentaire, l'accouchement préterme idiopathique et/ou le retard de croissance intra-utérin) devraient être sollicités, puisqu'ils peuvent souvent permettre de prédire la présence d'un risque accru de maladies cardiovasculaires prématurées et de décès attribuable à ces maladies; la présence de tels antécédents pourrait également éclairer les décisions quant à la nécessité de procéder à un dépistage. (II-2B)

- Women's Health Initiative [website]. Bethesda, Maryland: Women's Health Initiative; 2010. Disponible : <http://www.nhlbi.nih.gov/whi>. Consulté le 8 juillet 2014.
- Bélisle S, Blake J; comité des directives cliniques sur la ménopause de la SOGC. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause, mise à jour 2006. Directive clinique de la SOGC, n° 171, février 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:S1–94.
- Brown JP, Fortier M; comité des directives cliniques sur l'ostéoporose de la SOGC. Conférence canadienne de consensus sur l'ostéoporose, mise à jour 2006. Directive clinique de la SOGC, n° 172, février 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(2 Suppl 1):S95–112.
- Santé Canada. Bien manger avec le guide alimentaire canadien. Ottawa : Santé Canada; 2011. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index-fra.php>. Consulté le 11 mars 2014.
- Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413–9.
- Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001;20:5–19.
- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult — 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25:567–79.
- Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flashes: a 1-year randomized double-blind trial following premenopausal ovariectomy. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:517–25.
- Santé Canada. Le sodium au Canada [site Web]. Ottawa: Santé Canada; 2012. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/sodium/index-fra.php>. Consulté le 11 mars 2014.
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–73.
- Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 1996;312:478–81.
- Geleijnse JM, Launer IJ, Hofman A, Pols HA, Witteman JC. Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2170–4.
- Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279:359–64.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:365–72.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
- Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, Pettinger MB, Rossouw JE, Aroda VR, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2013;21:260–266.
- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting S, Leslie WD, Cole D, et al; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182:E610–8. Epub : 12 juillet 2010.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl):1678S–88S.

RÉFÉRENCES

- National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142(12 pt 1):1003–13.

20. Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3817–25.
21. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.
22. Osteoporosis Canada. Calcium: an important nutrient that builds stronger bones [site Web]. Toronto: Osteoporosis Canada; 2014. Disponible : http://www.osteoporosis.ca/index.php/ci_id/5535/la_id/1.htm. Consulté le 11 mars 2014.
23. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007:31–40.
24. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Newcomb PA. Proportion of invasive breast cancer attributable to risk factors modifiable after menopause. *Am J Epidemiol* 2008;168:404–11. Epub 2008 Jun 13.
25. Société canadienne du cancer. Alimentation et forme physique [site Web]. Toronto: Société canadienne du cancer; 2014. Disponible : <http://www.cancer.ca/fr-ca/prevention-and-screening/live-well/nutrition-and-fitness/?region=on>. Consulté le 11 mars 2014.
26. Société canadienne de physiologie de l'exercice. Directives canadiennes en matière d'activité physique et les Directives canadiennes en matière de comportement sédentaire [site Web]. Ottawa: Société canadienne de physiologie de l'exercice; 2014. Disponible : <http://www.csep.ca/Francais/view.asp?x=949>. Consulté le 11 mars 2014.
27. Osteoporosis Canada. Exercise for healthy bones [site Web]. Toronto: Osteoporosis Canada; 2014. Disponible : http://www.osteoporosis.ca/index.php/ci_id/5523/la_id/1.htm. Consulté le 11 mars 2014.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
29. Smith GN, Pudwell J, Roddy M. The Maternal Health Clinic: a new window of opportunity for early heart disease risk screening and intervention for women with pregnancy complications. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:831–9.
30. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones D, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404–23.
31. Pruthi S, Mayo Clinic. Is there a connection between menopause and high blood pressure [site Web]. Scottsdale, Arizona: Mayo Clinic; 2013. Disponible : <http://www.mayoclinic.com/health/menopause-and-high-blood-pressure/AN01463>. Consulté le 11 mars 2014.
32. Hypertension Canada. Programme éducatif canadien sur l'hypertension [site Web]. Markham, Ontario: Hypertension Canada; 2014. Disponible : <http://www.hypertension.ca/fr/chep/publications-et-archives>. Consulté le 11 mars 2014.
33. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151–67.
34. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897–9.
35. Santé Canada. Lignes directrices pour la classification du poids chez les adultes [site Web]. Ottawa: Santé Canada; 2014. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/weights-poids/guide-ld-adult/qa-qr-pub-fra.php>. Consulté le 11 mars 2014.
36. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003>. Consulté le 11 mars 2014.
37. Centre canadien de lutte contre les toxicomanies. Directives de consommation d'alcool à faible risque du Canada. Ottawa : CCSA, 2013. Disponible : <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/2012-Canada-Low-Risk-Alcohol-Drinking-Guidelines-Brochure-fr.pdf>. Consulté le 11 mars 2014.
38. Réseau d'action canadien pour l'avancement, la dissémination et l'adoption de pratiques en matière de traitement du tabagisme fondées sur l'expérience clinique. Renoncement au tabagisme Réseau d'échange de connaissances et de lignes directrices cliniques [site Web]. Disponible : <https://www.nicotinedependenceclinic.com/Francais/CANADAPT/Pages/Home.aspx>. Consulté le 12 mars 2014.
39. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöela A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1255–60.
40. Pines A, Berry EM. Exercise in the menopause — an update. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):42–6.
41. FRAX: WHO fracture assessment tool [site Web]. Sheffield, England: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; 2012. Disponible : <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Consulté le 12 mars 2014.
42. Subak LL, Johnson C, Whitcomb E, Boban D, Saxton J, Brown JS. Does weight loss improve incontinence in moderately obese women? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;13:40–3.
43. Townsend MK, Danforth KN, Rosner B, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Body mass index, weight gain, and incident urinary incontinence in middle-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):346–53.
44. Danforth KN, Shah AD, Townsend MK, Lifford KL, Curhan GC, Resnick NM, et al. Physical activity and urinary incontinence among healthy, older women. *Obstet Gynecol* 2007;109:721–7.
45. Olić V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S26–9.
46. Olić V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488–93.
47. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011;18:1052–9.

ANNEXE OUTIL D'ÉVALUATION DU RISQUE ET DU MODE DE VIE PENDANT LA MÉNOPAUSE

Nom _____ Tension artérielle _____ Cholestérol total _____ Glycémie à jeun _____

Date _____ Tour de taille _____ HDL-C _____ LDL-C _____

1. Calculer le risque cardiovasculaire sur 10 ans

Score de risque de Framingham :

Age	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75+	Points
Points de risque	0	2	4	5	7	8	9	10	11	12	< >

Taux de cholestérol total (mmol/l)	< 4,1	4,1–5,2	5,2–6,2	6,2–7,2	> 7,2	Points
	0	1	3	4	5	< >

Fumeuse	Non	Oui	Points
	0	3	< >

Diabétique	Non	Oui	Points
	0	4	< >

Taux de HDL-C (mmol/l)	> 1,6	1,3–1,6	1,2–1,3	0,9–1,2	< 0,9	Points
	-2	-1	0	1	2	< >

TA systolique (mmHg)	< 120	120–129	130–139	140–149	150–159	160+	Points
Non traitée	-3	0	1	2	4	5	< >
Traitée	-1	2	3	5	6	7	

Total des points	Âge	CT	Tabagisme	Diabète	HDL-C	TA	< >
Facteur							
Points							

Risque sur 10 ans			
Total des points de risque	Risque sur 10 ans (%)	Total des points de risque	Risque sur 10 ans (%)
21+	> 30	9	5,3
20	27,5	8	4,5
19	24,8	7	3,9
18	21,5	6	3,3
17	18,51	5	2,8
16	15,9	4	2,4
15	13,7	3	2,0
14	11,7	2	1,7
13	10,0	1	1,5
12	8,6	0	1,2
11	7,3	-1	1,0
10	6,3	-2 ou moins	< 1

Les patientes chez qui la présence d'une coronaropathie ou d'un trouble artériel périphérique a été établie (et la plupart des patientes aux prises avec le diabète) sont automatiquement considérées comme étant exposées à un risque élevé. On considère que la présence d'antécédents familiaux double le risque sur 10 ans chez les femmes. La présence d'un taux élevé de protéines C-réactives à haute sensibilité entraîne le passage à une catégorie de risque supérieure.

- Risque élevé*
- Risque modéré*
- Risque faible*

*Tiré de 2012 Dyslipidemia Guidelines: Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013;29:151–67.

SUITE

2. Calculer le risque de thrombose lorsque la présence d'une hypertension est envisagée

Évaluation du risque de thrombose :

- Âge situé entre 41 et 60 ans (1 point)
- Enflure des jambes (actuellement) (1 point)
- Varices (1 point)
- Obésité (IMC > 25 kg/m²) (1 point)
- Contraceptifs oraux ou hormonothérapie (1 point)
- Affection maligne (présente ou passée) (2 points)
- Antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire (3 points)
- Antécédents familiaux de thrombose (3 points)
- Résultats positifs pour ce qui est du Factor V de Leiden (3 points)
- Autres thrombophilies congénitales ou acquises (3 points)
- Accident vasculaire cérébral (< 1 mois) (5 points)
- Fracture de la hanche, du bassin ou de la jambe (< 1 mois) (5 points)

Score total quant au facteur de risque de thrombose

0–1 : Faible risque

2 : Risque modéré

3–4 : Risque élevé

≥ 5 : Risque le plus élevé

3. Identifier les facteurs de risque pour ce qui est de la faible densité minérale osseuse, des fractures et des chutes

Éléments recommandés aux fins de l'évaluation clinique :

- Antécédents de fractures de fragilisation
- Fractures de la hanche parentales
- Utilisation de glucocorticoïdes
- Tabagisme actuel
- Apport élevé en alcool (≥ 3 unités/j)
- Polyarthrite rhumatoïde
- Poser des questions au sujet des chutes subies au cours des 12 mois précédents
- Poser des questions au sujet de la démarche et de l'équilibre

Lorsqu'il est connu, risque de fracture sur 10 ans

4. Lignes directrices de 2012 sur la dyslipidémie

Degré de risque	Entamer un traitement en présence des facteurs suivants	Cible primaire LDL-C	Cible de rechange
Élevé	Envisager un traitement dans tous les cas (Fort, élevé)	≤ 2 mmol/l ou baisse de 50 % pour ce qui est du LDL-C (Fort, élevé)	Apo B ≤ 0,8 g/l Non HDL-C ≤ 2,6 mmol/l (Fort, modéré)
Intermédiaire	LDL-C ≥ 3,5 mmol/l (Fort, modéré) Envisager lorsque Apo B ≥ 1,2 g/l ou non HDL-C ≥ 4,3 mmol/l (Conditionnel, modéré)	≤ 2 mmol/l ou baisse de 50 % pour ce qui est du LDL-C (Fort, élevé)	Apo B ≤ 0,8 mg/l Non HDL-C ≤ 2,6 mmol/l (Conditionnel, modéré)
Faible*	LDL-C ≥ 5,0 mmol/l Hypercholestérolémie familiale (Fort, modéré)	Baisse de 50 % pour ce qui est du LDL-C (Fort, modéré)	

*Dans le cas des femmes du groupe « 6 - 9 % », envisager la tenue annuelle d'un calcul du SRF et d'une discussion au sujet du rapport risques-avantages de la pharmacothérapie en présence de taux moindres de LDL-C

Maladies cardiovasculaires

Un consensus est en voie d'émerger de la controverse et de la confusion qui ont régné au cours de la dernière décennie en ce qui concerne les effets de l'HT postménopausique sur les MCV. Depuis la publication de la Conférence canadienne de consensus sur la ménopause de la SOGC en 2006¹, plusieurs publications nous ont permis d'en savoir davantage sur ce sujet.

Les domaines de consensus se résument comme suit :

1. Bien que la mise en œuvre d'un TOP ménopausique s'avère indiquée pour le soulagement des symptômes, elle ne l'est pas pour ce qui est de la prévention primaire ou secondaire des MCV; les données probantes soutiennent l'identification et la modification agressive des facteurs de risque comme étant les moyens les plus efficaces de réduire le risque cardiovasculaire.
2. Les femmes qui commencent à recevoir un TOP dix ans ou plus après la ménopause sont exposées à un risque accru d'événements cardiaques indésirables.
3. Les femmes qui commencent à recevoir un TOP peu après la ménopause sont, en général, exposées à un faible risque de connaître des événements indésirables au cours des quelques années suivantes. Les études se sont avérées rassurantes à l'égard de l'innocuité du TOP au sein de ce groupe d'âge.
4. En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux, un risque accru a été identifié au sein de tous les groupes d'âge pour ce qui est de l'utilisation des formulations standard d'HT; toutefois, chez les jeunes femmes, l'incidence est extrêmement faible. De plus en plus de données probantes semblent indiquer que les doses moindres d'œstrogènes (administrées tant par voie orale que transdermique) sont associées à une hausse moindre, voire absente, du risque.
5. L'incidence des événements thrombotiques veineux, chez des femmes autrement en santé, augmente en fonction de l'âge et de l'obésité. L'HT entraîne une hausse du risque; la manifestation d'événements est plus fortement associée aux préparations orales et au TOP qu'aux préparations transdermiques et à l'OT.
6. On signale que les femmes qui reçoivent un TOP connaissent un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires indésirables que les femmes qui reçoivent une OT. Les progestatifs pourraient présenter des différences en ce qui concerne le risque cardiovasculaire.
7. De plus en plus d'ouvrages publiés traitent de l'utilisation d'un MSRO (plutôt que d'un progestatif) pour protéger l'utérus de l'hyperplasie. À ce jour, ces agents ne semblent pas être associés au risque cardiovasculaire.

L'atténuation des facteurs de risque modifiables constitue la stratégie la plus efficace pour la prévention des MCV. L'étude INTERHEART, soit une étude cas-témoins globale ayant examiné les facteurs de risque modifiables au sein de nombreuses populations, a déterminé que, pour les femmes, 94 % du risque de MCV pourraient être attribués à des facteurs modifiables². Parmi les facteurs que cette étude a identifiés, on trouvait le diabète sucré (RC, 2,37), l'hypertension (RC, 1,91), l'obésité abdominale (RC, 1,62), le tabagisme en cours (RC, 2,87) et le stress psychosocial (RC, 2,67). Les femmes exposées à un risque préexistant en raison de leurs scores de Framingham élevés ou d'un syndrome métabolique préexistant semblent être exposées à un risque accru d'événements cardiovasculaires lorsqu'elles reçoivent une HT, les événements indésirables se manifestant au cours des premières années d'utilisation.

Les hormones de la reproduction exercent bel et bien d'importants effets bénéfiques sur les marqueurs du risque de MCV; toutefois, les événements cardiovasculaires confirmés doivent constituer les critères d'évaluation à utiliser pour orienter les décisions quant au traitement. Les effets généraux de ces hormones sur les lipides, l'hémostase et le métabolisme des glucides sont bien connus³.

L'HT ne joue aucun rôle dans l'atténuation des risques futurs d'incidents cardiovasculaires auxquels sont exposées les femmes chez lesquelles la présence d'une CP a été établie. L'essai de prévention secondaire HERS a démontré l'absence d'avantage associé à l'HT et la présence d'un risque accru d'incidents cardiaques indésirables précoces chez

les femmes qui présentent une maladie cardiovasculaire connue⁴. D'autres recherches ont confirmé que l'HT ne parvient pas à retarder l'évolution de la maladie⁵⁻⁷.

Les données sur le rôle de l'HT pour la prévention primaire de la maladie cardiovasculaire constituent la principale raison pour laquelle le débat sur ce sujet se poursuit. Tandis que des données issues de diverses sources (études épidémiologiques, études observationnelles et essais cliniques examinant des critères d'évaluation de substitution) laissaient entendre que les œstrogènes jouaient un possible rôle en matière de cardioprotection^{8,9}, l'étude WHI a soulevé un doute quant à la valeur de l'HT dans cette situation. La première publication issue de la WHI indiquait que le TOP entraînait la hausse du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral¹⁰. Les résultats publiés par la suite n'ont indiqué aucune hausse globale significative sur le plan statistique en ce qui a trait à l'incidence des événements coronariens ou du décès chez les utilisatrices de la combinaison d'OCE et d'AMP (TOP)¹¹. Une hausse considérable a été constatée en ce qui concerne l'incidence des événements cardiovasculaires chez les utilisatrices d'un TOP (par comparaison avec les femmes recevant un placebo) au cours de la première année du traitement et non par la suite. La branche « œstrogènes seulement » de l'essai n'a généré aucun résultat indiquant un avantage ou un risque en ce qui concerne l'artère coronaire (RRI, 0,63; IC à 95 %, 0,36 - 1,08)^{12,13}. Une analyse de sous-groupe subséquente a démontré une baisse du taux total de mortalité au sein du groupe d'âge des 50-59 ans (RRI, 0,70; IC à 95 %, 0,51 - 0,96)¹⁴.

Les études observationnelles sont exposées au risque de présenter des variables confusionnelles. Les femmes qui cherchent à obtenir une HT sont plus éduquées et présentent un statut socio-économique plus élevé; ainsi, elles jouissent d'un meilleur accès à d'autres ressources de santé, auprès desquelles elles peuvent bénéficier d'un traitement visant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, tels que le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie^{15,16}. Les femmes qui cherchent à avoir recours à une HT sont plus susceptibles de se conformer à d'autres conseils de santé : elles ont tendance à être plus minces, à faire de l'exercice plus souvent et à consommer plus d'alcool (pratique qui, à elle seule, confère un certain degré de cardioprotection). Les femmes chez lesquelles d'autres pathologies en viennent à se manifester sont plus susceptibles d'abandonner l'HT; ainsi, il semble y avoir plus de décès chez les non-utilisatrices ou les anciennes utilisatrices que chez les utilisatrices actuelles.

En raison du potentiel que présentent les études observationnelles en matière de biais, il est important de pouvoir compter sur des données issues d'ECR pour clarifier

les effets cardioprotecteurs qui sont constatés lorsque l'HT est entamée tôt chez les femmes postménopausées.

Les conclusions au sujet du rôle de l'HT en matière de cardioprévention primaire qui sont fondées sur les résultats de l'étude WHI ont été remises en question en raison de l'âge plus avancé des participantes (63 ans, en moyenne) et du temps écoulé depuis la perte de la production d'œstrogènes ovariens (13 ans, en moyenne)¹⁷. Il a été démontré que le temps écoulé depuis la ménopause était en corrélation avec l'ampleur de l'athérosclérose subclinique, telle que déterminée par l'EIM de la paroi carotidienne, chez des populations de femmes présentant une ménopause naturelle ou chirurgicale¹⁸. Les sous-échantillons de l'étude WHI étaient fortement déséquilibrés en faveur de l'inclusion de femmes marginalisées et défavorisées; de plus, bon nombre des risques modifiables de maladie cardiovasculaire identifiés dans le cadre de l'étude INTERHEART étaient présents chez ces femmes. Puisque près de 70 % des participantes de l'étude WHI avaient plus de 60 ans au moment de leur admission, il semble probable qu'une proportion substantielle de la population de l'étude WHI présentait déjà une maladie cardiovasculaire subclinique. La hausse précoce de l'incidence des événements cardiaques signalée dans la branche TOP de l'étude WHI, sans différence globale en matière de taux de mortalité cardiovasculaire, est semblable à l'effet de l'HT entamée chez des femmes plus âgées qui a été constaté dans le cadre de l'essai de prévention secondaire HERS⁴. Dans la branche TOP de l'étude WHI, le RR de CP était de 1,68, au cours des deux premières années à la suite du début de l'HT; de 1,25, au cours des années 2 à 5; et de 0,66, au-delà de 5 ans.

Lobo¹⁹ s'est penché sur des données issues de deux essais cliniques dans le cadre desquels tous les événements indésirables ont été consignés en ce qui concerne 4 065 jeunes femmes postménopausées en santé ayant débuté une HT; ils n'ont constaté aucune hausse de l'incidence de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral au cours de l'année suivant le début du traitement. Ces femmes n'ont toutefois pas fait l'objet d'un suivi assez long pour déterminer si le traitement s'accompagnait d'avantages ou de risques à long terme.

Une hypothèse fondée sur le concept d'une « fenêtre cruciale » ou d'un « moment crucial » a été formulée pour tenter d'expliquer la façon dont l'utilisation de l'HT à l'apparition de la ménopause pourrait conférer un effet cardioprotecteur, alors que le fait d'entamer le traitement plus tard pourrait donner lieu à des événements coronariens indésirables (comme nous avons pu le constater dans le cadre de l'étude WHI)²⁰⁻²³. Cette théorie laisse entendre que les

effets prothrombotiques ou de déstabilisation de plaques de l'HT chez les femmes présentant une CP établie pourraient expliquer la hausse initiale de l'incidence des événements coronariens chez les femmes plus âgées; cependant, les artères coronaires saines des femmes plus jeunes semblent tirer profit des effets anti-athérogènes des œstrogènes. Salpeter et coll.^{24,25} ont mené une méta-analyse portant sur des ECR pour évaluer l'effet d'une HT administrée pendant au moins six mois sur l'incidence des événements de CP (y compris l'infarctus du myocarde et la mort) chez des femmes postménopausées plus jeunes et plus âgées. Ils ont constaté que l'HT entraînait une baisse considérable de l'incidence des événements de CP lorsqu'elle était entamée chez des femmes ménopausées plus jeunes (RC, 0,68; IC à 95 %, 0,48 - 0,96), mais non lorsqu'elle l'était chez des femmes ménopausées plus âgées (RC, 1,03; IC à 95 %, 0,91 - 1,16). Le taux d'événement cardiaque chez les femmes plus jeunes que l'on a constaté dans le cadre de cette méta-analyse équivalait à celui qui avait été constaté dans le cadre de l'étude observationnelle *Nurses' Health Study*, laquelle avait effectué le suivi d'une cohorte de 120 000 femmes de moins de 55 ans. À la suite de la neutralisation de l'effet de variables confusionnelles potentielles (telles que l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaires et le statut socio-économique), il a été établi que le recours à l'HT était associé à une baisse de 40 % de l'incidence des événements de CP⁸. Tout comme dans le cas des essais HERS⁴ et WHI¹⁰, le fait d'entamer l'HT était associé (chez les femmes plus âgées) à une hausse de l'incidence des événements de CP indésirables au cours de la première année seulement.

En plus de l'ECR largement couvert par les médias, l'étude WHI comptait une branche observationnelle qui a signalé, chez les 17 503 utilisatrices actuelles d'un TOP (62 % d'entre elles avaient utilisé un TOP pendant plus de cinq ans au moment de l'admission à l'étude), des taux d'événements cardiaques inférieurs à ceux des 35 551 témoins appariés en fonction de l'âge (RC, 0,71)²⁶.

Grodstein et coll.²⁷ ont réexaminé les données observationnelles issues de la *Nurses' Health Study* en vue de déterminer l'effet, sur l'incidence des événements cardiaques, de différents âges au moment d'entamer l'HT. Pour les femmes entamant une HT peu de temps après l'apparition de la ménopause, tant l'OT seule (RR, 0,66; IC à 95 %, 0,54 - 0,80) que le TOP (RR, 0,72; IC à 95 %, 0,56 - 0,92) ont été associés à une baisse considérable du risque de CP. Aucun avantage significatif n'a été constaté en ce qui concerne les femmes entamant une HT au-delà de 60 ans ou plus de 10 ans après la ménopause.

Rossouw et coll.¹⁴ ont mené une analyse secondaire des données de l'étude WHI en vue de déterminer les effets

des années écoulées depuis la ménopause et de l'âge au moment d'entamer l'HT sur les issues cardiovasculaires. En ce qui concerne les issues cardiovasculaires indésirables, le RRI était de 0,76, chez les femmes entamant une HT moins de 10 ans après la ménopause; de 1,10, chez les femmes entamant une HT de 10 à 20 ans après la ménopause; et de 1,28, chez les femmes entamant une HT plus de 20 ans après la ménopause (P pour la tendance = 0,02). Le RRI en ce qui concerne la mortalité totale chez les femmes âgées de 50 à 59 ans qui avaient été affectées au hasard à un groupe « HT » a connu une baisse significative; il était de 0,76 (IC à 95 %, 0,51 - 0,96).

Idéalement, cette hypothèse du « moment crucial » serait mise à l'essai dans le cadre d'un ECR conçu à cette fin, plutôt que par l'intermédiaire d'analyses post-hoc et de sous-groupe menées au moyen de données issues d'autres essais²⁸. Depypere et coll.²⁹ ont estimé les nombres de femmes dont la participation s'avérerait requise dans le cadre de tout ECR conçu pour évaluer les possibles effets cardioprotecteurs de l'HT chez les femmes nouvellement ménopausées. Pour déceler une différence de l'ordre de 30 % chez des femmes de 50 à 54 ans, la participation d'environ 35 000 femmes s'avérerait requise (soit deux fois plus que le nombre de femmes ayant participé à la branche TOP de l'essai). Pour déceler une différence de l'ordre de 10 %, la participation de près de 350 000 femmes s'avérerait requise. La tenue d'un essai d'une telle envergure ne serait pas possible.

L'étude *Danish Osteoporosis Study* s'est penchée sur 1 006 femmes qui ont été affectées au hasard, tôt au cours de la ménopause, à un groupe devant recevoir un TOP cyclique ou à un groupe ne devant recevoir aucun traitement (cette étude ne comptait pas de branche « placebo »); ces femmes ont par la suite fait l'objet d'un suivi de 10 ans (s'accompagnant d'une prolongation de six ans). Au moment de l'analyse, 15 des 504 femmes ayant été affectées au groupe « traitement » avaient subi des événements cardiovasculaires, par comparaison avec 26 des 502 témoins (RRI, 0,48; IC à 95 %, 0,26 - 0,87, P = 0,015). Une variable composite (décès, hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde) constituait le critère d'évaluation principal. Après 10 ans d'intervention, 16 des femmes du groupe « traitement » avaient présenté le critère d'évaluation composite principal, par comparaison avec 33 des femmes du groupe témoin (RRI, 0,48; IC à 95 %, 0,26 - 0,87, P = 0,015). Aucune hausse du risque général de cancer (ni particulièrement du risque de cancer du sein) ou d'accident vasculaire cérébral n'a été constatée³⁰.

Bien que les issues cliniques constituent les critères d'évaluation expérimentaux privilégiés, l'obtention de

données portant sur des indicateurs pertinents au plan clinique s'avère utile lorsque la tenue d'un essai clinique n'est pas possible. L'EIM de la paroi carotidienne a fait l'objet d'un suivi en tant que marqueur précoce de la maladie athéroscléreuse^{9,31,32}.

La *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) est un essai clinique multicentrique de cinq ans qui évalue l'efficacité de 0,45 mg/j d'OCE, de 50 µg/semaine d'estradiol par voie transdermique (tous deux en combinaison avec de la progestérone micronisée orale cyclique, à raison de 200 mg/j pendant 12 jours chaque mois) et d'un placebo pour ce qui est de la prévention de l'évolution de l'EIM de la paroi carotidienne et de l'accumulation de calcium dans l'artère coronaire chez des femmes âgées de 42 à 58 ans dont les dernières règles ont eu lieu dans les 36 derniers mois³³. Les chercheurs de cet essai ont présenté des données préliminaires (<http://www.menopause.org/annual-meetings/2012-meeting/keeps-report>), encore non publiées au moment de la rédaction des présentes, qui n'indiquent aucun signe d'une différence en matière d'évolution de l'EIM entre le groupe « traitement » et le groupe témoin.

Il a été démontré que les scores calciques de l'artère coronaire générés au moyen de la tomographie à faisceau d'électrons sont en corrélation avec le fardeau lié à la plaque coronarienne (tel qu'évalué sur le plan pathologique) et qu'ils comptent un coefficient de prévision significatif en ce qui concerne les événements cardiaques subséquents chez les adultes tant symptomatiques qu'asymptomatiques^{34,35}. Une récente méta-analyse portant sur l'utilité prévisionnelle en est venue à la conclusion que ces scores sont des facteurs prédictifs indépendants en ce qui concerne les événements de CP subséquents³⁶. La plupart des données sur ces scores sont issues d'études menées auprès d'hommes; les données concernant les femmes doivent donc être interprétées avec prudence pour l'instant³⁷. En gardant ces réserves à l'esprit, il est intéressant de prendre en considération les récentes études sur ces scores à titre de critère d'évaluation de substitution de la CP chez les femmes utilisant ou non une HT³⁸⁻⁴¹. Chacune de ces études a obtenu des résultats indiquant une atténuation de la maladie vasculaire subclinique chez les femmes qui faisaient preuve d'observance envers leur HT. Les chercheurs de l'étude WHI⁴¹ ont mené une sous-étude portant sur 1 064 femmes âgées de 50 à 59 ans issues de la branche « œstrogènes seulement » de l'étude WHI. Les scores calciques de l'artère coronaire étaient considérablement moins élevés chez les femmes affectées au hasard au groupe « OT » que chez les femmes affectées

au groupe « placebo », à la suite d'une durée moyenne de traitement de 7,4 ans. Chez les femmes qui demeuraient fidèles à leur protocole de traitement dans une proportion d'au moins 80 %, le RC en ce qui concerne l'obtention d'un score élevé chez les utilisatrices, par comparaison avec les non-utilisatrices, était de 0,39 (P = 0,004).

Le *National Institute on Aging's Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE) est conçu pour mettre à l'essai l'hypothèse selon laquelle le traitement au 17β-estradiol atténuerait l'évolution de l'athérosclérose précoce s'il était entamé peu après la ménopause (lorsque l'endothélium vasculaire est relativement sain), plutôt qu'à un moment ultérieur (lorsque l'endothélium a perdu sa sensibilité aux œstrogènes).

Lorsque l'on tient compte de toutes ces études, les femmes en santé récemment ménopausées qui envisagent d'avoir recours à l'HT pour soulager leurs symptômes devraient être rassurées du fait que l'HT ne semble pas être associée à un risque cardiovasculaire significatif; certains avancent même qu'elle procure des avantages à cet égard. Quoi qu'il en soit, la plupart des femmes n'auront recours à l'HT que pour une période limitée : un sondage sur l'utilisation d'hormones aux États-Unis, mené avant la publication des résultats de l'étude WHI, a révélé que seulement 3 % des femmes utilisant un TOP et 10 % des femmes n'utilisant que des œstrogènes ont poursuivi l'utilisation de leur traitement pendant plus de cinq ans⁴². Ainsi, la réduction des facteurs de risque modifiables demeurera le conseil clé à offrir pour ce qui est de la prévention des événements cardiovasculaires.

PERTE PRÉMATURÉE DE LA FONCTION OVARIENNE ET MCV

Un nombre important de femmes continuent de faire face à la perte de la fonction ovarienne, que ce soit en raison d'une ovariectomie chirurgicale ou d'une insuffisance ovarienne attribuable à la chimiothérapie. Plusieurs études ont laissé entendre que, à la suite d'une ovariectomie bilatérale, les femmes étaient exposées à un risque accru de coronaropathie⁴³⁻⁴⁸. Un risque accru d'accident vasculaire cérébral a été constaté chez les femmes connaissant une ménopause prématurée d'origine chirurgicale⁴⁹. Les chercheurs de l'étude WHI ont signalé que les femmes ayant subi une ovariectomie qui ont subséquemment reçu une OT présentaient une accumulation moindre de calcium dans l'artère coronaire, par comparaison avec celles qui n'ont pas reçu une OT, et ils en sont venus à la conclusion suivante : « Les résultats sont conformes à l'hypothèse selon laquelle la carence en œstrogènes associée à l'ovariectomie bilatérale est liée à un accroissement du fardeau de plaque calcifiée au sein

des artères coronaires qui peut être contré par l'utilisation d'une HT⁵⁰.» Cette conclusion contribue à soutenir la nécessité du recours à l'œstrogénothérapie au moins jusqu'à l'âge naturel de la ménopause (lorsque les œstrogènes ne sont pas contre-indiqués pour d'autres raisons), à la suite de la perte prématurée de la fonction ovarienne.

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (obésité, hypertension, tabagisme et diabète) sont courants chez les Nord-Américaines au moment de la ménopause. Certains segments de la population sont plus susceptibles de présenter ces facteurs de risque. Soixante-treize pour cent des femmes admises à l'essai WHI ont été classées dans la catégorie « risque modéré » (36 %) ou la catégorie « risque élevé » (37 %) de l'échelle de Framingham en ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral⁵¹. Parmi les divers groupes raciaux et ethniques, les femmes noires couraient le risque le plus élevé d'accident vasculaire cérébral (RRI, 2,52; IC à 95 %, 1,05 - 6,08).

Les études portant sur l'HT (principalement avec des œstrogènes) ont généré des résultats hétérogènes quant aux effets de celle-ci sur le risque d'accident vasculaire cérébral^{8,19,52}. Dans le cadre de l'essai WISDOM⁵³, aucune incidence excédentaire d'accidents vasculaires cérébraux n'a été constatée chez 2 196 femmes affectées au hasard à un groupe « TOP », par comparaison avec 2 189 femmes affectées au hasard à un groupe « placebo », toutes ces femmes ayant fait l'objet d'un suivi d'une durée moyenne d'un an. Une méta-analyse portant sur des ECR menés avant l'essai WISDOM a constaté un RRI de 1,30 (IC à 95 %, 1,13 - 1,47) en ce qui concerne l'incidence globale de l'accident vasculaire cérébral⁵⁴. La dose d'œstrogènes, l'utilisation d'un progestatif et la voie d'administration ont toutes fait l'objet d'études en tant que facteurs contributifs potentiels permettant d'expliquer ces résultats contradictoires.

Dans le cadre d'une étude cas-témoins utilisant des données issues de la *General Practice Research Database* (GPRD), des doses moindres d'œstrogènes administrés par voie transdermique (50 µg/j d'estradiol ou moins) n'ont pas été associées de façon significative à l'accident vasculaire cérébral (RR, 0,81; IC à 95 %, 0,62 - 1,05); toutefois, les doses supérieures à 50 µg/j ont été associées à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (RR, 1,89; IC à 95 %, 1,15 - 3,11)⁵⁵. Bien que des doses moindres d'œstrogènes administrés par voie orale (< 0,625 mg d'OCE par jour) n'aient pas été associées à quelque hausse du risque que ce soit dans le cadre de l'étude *Nurses' Health Study*⁸, une hausse du risque a été constatée en ce qui concerne le traitement aux OCE (RR, 1,35; IC à

95 %, 1,16 - 1,58), tant standard qu'à faible dose, dans le cadre de l'étude GPRD⁵⁵.

Bien que le risque absolu d'accident ischémique cérébral attribuable à l'HT chez les femmes ménopausées plus jeunes soit faible, les conséquences pour la santé d'un tel incident peuvent être graves. Le risque additionnel conféré par l'utilisation d'une HT a été établi à 8/10 000 femmes-années, dans le cadre de la branche « TOP » de l'étude WHI⁵¹, et à 13/10 000 femmes-années, dans le cadre de la branche « œstrogènes »⁵⁶. Les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral devraient faire l'objet d'une évaluation et d'un suivi chez toutes les femmes ménopausées et particulièrement chez celles qui cherchent à obtenir une HT pour contrer leurs SVM pénibles.

DIABÈTE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE

Les résultats issus d'ECR de grande envergure semblent indiquer que l'HT entraîne une baisse de l'incidence du diabète sucré d'apparition nouvelle. Les femmes bénéficiant d'un traitement actif au sein de la branche TOP de l'étude WHI présentaient une incidence annualisée de diabète nécessitant un traitement de 0,61 %, par comparaison avec 0,76 % chez les femmes bénéficiant d'un traitement placebo. Cela s'est traduit en une baisse de 21 % (RRI, 0,79; IC à 95 %, 0,67 - 0,93) du diabète traité incident, soit 15 cas de moins par 10 000 femmes par année de traitement⁵⁷. Une baisse du risque semblable a été constatée dans le cadre de l'essai HERS (RRI, 0,65; IC à 95 %, 0,48 - 0,89)⁵⁸. Au sein de la branche « œstrogènes » de l'étude WHI, on a constaté une baisse de 12 % (RRI, 0,88; IC à 95 %, 0,77 - 1,01) du diabète incident, soit 14 cas de moins par 10 000 femmes par année de traitement. Il est malaisé de déterminer si le mécanisme à l'origine de cet avantage est attribuable à un gain pondéral moins important au niveau abdominal ou à une baisse de la résistance insulinique chez les femmes bénéficiant d'un traitement combiné œstrogènes-progestérone, ou à d'autres facteurs.

Une méta-analyse portant sur 107 essais qui examinaient les composantes du syndrome métabolique en est venue à la conclusion que l'HT entraînait une baisse de l'obésité abdominale, de la résistance insulinique, de la fréquence du diabète d'apparition nouvelle, des taux de lipides et de la tension artérielle chez les femmes non diabétiques, ainsi qu'une baisse de la résistance insulinique et de la glycémie à jeun chez les femmes diabétiques⁵⁹.

Nous ne disposons pas de données adéquates pour recommander le recours à l'HT aux seules fins de la prévention ou de l'atténuation du diabète.

THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

Le risque de TVP a été abordé dans le cadre de la déclaration de principe *NAMS 2012 Consensus Position Statement*⁶⁰. Pour chaque tranche de dix ans qui s'ajoute à l'âge des patientes, le risque de TVP auquel celles-ci sont exposées est pratiquement doublé. Les femmes qui présentent une obésité, des antécédents de TVP et des mutations génétiques associées au facteur V de Leiden sont exposées à un risque accru de thrombose veineuse⁶¹⁻⁶². Les femmes qui présentent des troubles prothrombotiques sous-jacents liés au facteur V et au facteur VIII semblent être exposées à un risque particulièrement élevé : la combinaison d'un TOP administré par voie orale et d'un trouble de la coagulation sous-jacent donne lieu à une multiplication par 17 du risque de TVP⁶³. Bien que les risques les plus élevés soient constatés chez les femmes qui sont porteuses de l'anomalie génétique « facteur V de Leiden », le dépistage n'est pas recommandé en ce qui concerne cette pathologie, et ce, en raison de la faible rentabilité d'une telle pratique. Les calculs laissent entendre qu'il faudrait soumettre 795 femmes au dépistage afin de prévenir 1 épisode de thromboembolie veineuse en 5 ans⁶⁴.

Le risque de TVP semble être plus élevé dans le cas du TOP que dans celui de l'OT. Douketis et coll.⁶⁵ ont étudié 1 168 femmes chez qui la présence d'une TVP était soupçonnée; ils ont constaté que le risque de thrombose n'était pas considérablement élevé chez les femmes recevant une OT, mais qu'il l'était chez celles qui recevaient un TOP (RC, 2,70; IC à 95 %, 1,44 - 5,07).

L'HT par voie orale entraîne une hausse du risque de TEV qui atteint son apogée au cours de la première année suivant le début du traitement⁶⁶. Dans le cadre de l'étude WHI, le RRI était de 4,0 au cours de la 1^{re} année et chutait à 1,04 à la 6^e année.^{61,64}

Dans le cadre de l'étude WHI, le risque de TEV doublait chez les femmes âgées de 60 à 69 ans (RRI, 2,03; IC à 95 %, 1,43 - 2,88) et quadruplait pratiquement chez les femmes âgées de 70 à 79 ans (RRI, 3,72; IC à 95 %, 2,57 - 5,36), par comparaison avec les femmes âgées de 50 à 59 ans⁶⁴. Une étude populationnelle de grande envergure a révélé que l'incidence absolue se situait à 2-3 par 10 000 pour ce qui est des femmes âgées de 50 à 54 ans et qu'elle passait à de 20 à 30 par 10 000 à l'âge de 80 ans⁶⁷.

Dans le cadre de l'étude WHI, le risque doublait en présence d'une surcharge pondérale (RRI, 1,96; IC à 95 %, 1,33 - 2,88) et triplait en présence d'une obésité (RRI, 3,09; IC à 95 %, 2,13 - 4,49)⁶⁴. Le risque global était plus faible dans le cas de l'OT seule (RRI, 1,32; IC à 95 %, 0,99 -

1,75) que dans celui du TOP (RRI, 2,06; IC à 95 %, 1,57 - 2,70). Le risque attribuable à l'HT n'était pas en synergie avec les facteurs de risque que représentent l'obésité et le vieillissement⁶¹.

De plus en plus de données probantes concordantes indiquent que le risque de thrombose est plus associé à la voie d'administration orale qu'à la voie d'administration transdermique. Dans sa déclaration de principe de 2011, la *European Menopause and Andropause Society* a souligné que, bien que la présence d'antécédents personnels (ou de forts antécédents familiaux) de TVP constitue une contre-indication pour ce qui est de l'HT par voie orale, le recours à un traitement par voie transdermique pouvait être envisagé dans de telles circonstances⁶⁸. L'étude *Estrogen and Thromboembolism Risk* (ESTHER), évaluation cas-témoins multicentrique du risque de thromboembolie chez les utilisatrices d'œstrogènes postménopausées, a signalé que l'OT par voie orale était associée à plus de risques que l'OT par voie transdermique⁶⁹. L'étude de cohorte prospective E3N ayant été menée auprès de 80 308 femmes postménopausées a constaté que le risque de thromboembolie connaissait une hausse dans le cas du traitement par voie orale, mais non dans celui du traitement par voie transdermique, et que cette hausse atteignait son apogée chez les femmes qui utilisaient un TOP mettant en jeu des progestatifs du groupe « norpregnane »⁷⁰.

Les différences constatées en matière de réactions des lipides et de la coagulation aux voies d'administration orales et transdermiques ont mené à la suggestion voulant que la voie d'administration de l'HT pourrait être sélectionnée en fonction des profils de risque individuels^{71,72}.

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé ne devraient pas mettre en œuvre une hormonothérapie aux seules fins de la prévention des maladies cardiovasculaires (coronaropathie et accident vasculaire cérébral) chez les femmes postménopausées plus âgées, puisque nous ne disposons d'aucune donnée permettant de soutenir cette indication en ce qui concerne l'hormonothérapie. (I-A)
2. Le vieillissement, l'obésité, la présence d'une mutation du facteur V de Leiden et la présence d'antécédents de thrombose veineuse profonde sont tous des facteurs qui entraînent une hausse du risque de thromboembolie veineuse. Le traitement administré par voie transdermique est associé à un risque moindre de thrombose veineuse profonde, par comparaison avec le traitement administré par voie orale, et ne devrait être envisagé que lorsque les avantages l'emportent sur les risques. (III-C) Les

fournisseurs de soins de santé devraient s'abstenir de prescrire une hormonothérapie par voie orale aux femmes exposées à des risques élevés de thromboembolie veineuse. (I-A)

3. Les fournisseurs de soins de santé devraient mettre en œuvre d'autres interventions et traitements factuels en vue d'abaisser efficacement le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes qui présentent ou non une maladie vasculaire. (I-A)
4. Les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (obésité, hypertension, taux élevés de cholestérol, diabète et tabagisme) devraient faire l'objet d'une prise en charge chez toutes les femmes postménopausées. (I-A)
5. Au moment de prescrire une hormonothérapie à des femmes postménopausées plus âgées, les fournisseurs de soins de santé devraient traiter de la question des facteurs de risque cardiovasculaires; l'œstrogénothérapie à dose faible ou très faible est à privilégier. (I-B)
6. Les fournisseurs de soins de santé peuvent prescrire une hormonothérapie aux femmes diabétiques pour le soulagement des symptômes ménopausiques. (I-A)

8. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41.
9. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53.
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
11. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
12. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
13. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65.
14. Rossouw J, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
15. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991;115:455–6.
16. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971–8.
17. Naftolin F, Taylor HS, Karas R, Brinton E, Newman I, Clarkson TB, et al; Women's Health Initiative. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498–501.
18. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82:391–7.
19. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early menopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482–4.
20. Clarkson TB, Anthony MS, Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(Suppl 13):53–7; discussion 57–8.
21. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005;83:558–66.
22. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res* 2005;66:295–306.
23. Cann JA, Register TC, Adams MR, St Clair RW, Espeland MA, Williams JK. Timing of estrogen replacement influences atherosclerosis progression and plaque leukocyte populations in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis* 2008;201:43–52. Epub 2008 Feb 21.
24. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6.

RÉFÉRENCES

1. Bélisle S, Blake J; comité des directives cliniques sur la ménopause de la SOGC. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause, mise à jour 2006. Directive clinique de la SOGC, n° 171, février 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:S1–94.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
3. Langer RD, Pradhan AD, Lewis CE, Manson JE, Rossouw JE, Hendrix SL, et al. Baseline associations between postmenopausal hormone therapy and inflammatory, haemostatic, and lipid biomarkers of coronary heart disease. *The Women's Health Initiative Observational Study*. *Thromb Haemost* 2005;93:1108–16.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
5. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al; Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535–45.
6. Nair GV, Herrington DM. The ERA trial: findings and implications for the future. *Climacteric* 2000;3:227–32.
7. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *BJOG* 2002;109:1056–62.

25. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
26. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 2005;162:404–14.
27. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006;15:35–44.
28. Barrett-Connor E. Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2007;166:506–10.
29. Depypere HT, Tummers P, De Bacquer D, De Backer G, Do M, Dhont M. Number of women needed in a prospective trial to prove potential cardiovascular benefit of hormone replacement therapy. *Climacteric* 2007;10:238–43.
30. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
31. Espeland MA, Applegate WB, Furberg CD, Lefkowitz DS, Rice L, Hunninghake D. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:1011–9.
32. Dwyer KM, Nordstrom CK, Bairey Merz CN, Dwyer JH. Carotid wall thickness and years since bilateral oophorectomy: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:438–44.
33. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005;8(1):3–12.
34. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175–92.
35. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19 month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996;93:1951–3.
36. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285–92.
37. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force. *Circulation* 2007;115:402–26.
38. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1062–7.
39. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, Rich S, Kannan CR, Fogelfeld L, et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5611–4.
40. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2005;12(1):40–8.
41. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–602.
42. Brett KM, Reuben CA. Prevalence of estrogen or estrogen-progestin hormone therapy use. *Obstet Gynecol* 2003;102:1240–9.
43. Oliver MF, Boyd GS. Effect of bilateral ovariectomy on coronary-artery disease and serum-lipid levels. *Lancet* 1959;2: 690–4.
44. Rivin AU, Dimitroff SP. The incidence and severity of atherosclerosis in estrogen-treated males and in females with a hypoestrogenic or hyperestrogenic state. *Circulation* 1954;9:533–9.
45. Robinson RW, Higano N, Cohen WD. Increased incidence of coronary heart disease in women castrated prior to menopause. *Arch Intern Med* 1959;104:908–13.
46. Wuest JH Jr, Dry TJ, Edwards JE. The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women. *Circulation* 1953;7:801–9.
47. Parrish HM, Carr CA, Hall DG, King TM. Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99:155–62.
48. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:47–51.
49. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7.
50. Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB, et al. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008;15:639–47.
51. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673–84.
52. Teede HJ. Sex hormones and the cardiovascular system: effects on arterial function in women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:672–6.
53. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al; WISDOM group. Main morbidities recorded in the Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239. Epub : Le 11 juillet 2007.
54. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke* 2004;35(11 Suppl 1):2644–753.
55. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
56. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–34.
57. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al; for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175–87. Epub : Le 14 juillet 2004.
58. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
59. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–54.

60. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19(3):257–71.
61. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772–80.
62. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961–7.
63. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, Kearon C, Bates SM, Barone M, et al. The effect of prothrombotic blood abnormalities on risk of deep vein thrombosis in users of hormone replacement therapy: a prospective case–control study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:E106–13. Epub : Le 15 décembre 2010.
64. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80.
65. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case–control study. *J Thromb Haemost* 2005;3:943–8.
66. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680–90.
67. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–93.
68. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69:195–8. Epub : Le 12 avril 2011.
69. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840–5.
70. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–5.
71. Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, Vukovic-Wysocki I, Seeger H. Low dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause* 2007;14:978–84.
72. Clarkson TB, Karas RH. Do the cardiovascular disease risks and benefits of oral versus transdermal estrogen therapy differ between perimenopausal and postmenopausal women? *Menopause* 2007;14:963–7.

Hormonothérapie ménopausique et cancer du sein

Pratiquement 25 % des tous les cancers diagnostiqués chez les femmes sont des cancers du sein (1,4 million de cas de par le monde en 2008); il s'agit manifestement de la plus importante préoccupation chez les femmes qui envisagent d'avoir recours à une HT ménopausique pour faciliter leur transition vers la ménopause. Chez les femmes d'Europe et d'Amérique du Nord, l'incidence cumulative du cancer du sein est d'environ 2,7 % à l'âge de 55 ans, d'environ 5,0 % à l'âge de 65 ans et d'environ 7,7 % à l'âge de 75 ans¹.

Les cancers du sein tirent leur origine des cellules endothéliales qui tapissent les canaux excréteurs du sein (carcinome canalaire, lequel représente 80 % des cancers du sein invasifs) ou du tissu glandulaire lui-même (carcinome lobulaire, lequel représente de 5 % à 10 % des cancers du sein invasifs). Par « carcinome canalaire *in situ* », on entend un cancer canalaire ne s'étant pas propagé au-delà de la membrane basale; la fréquence de ce diagnostic a connu une augmentation de l'ordre de 200 % à 300 % à la suite de l'entrée en scène de la mammographie de dépistage et cette pathologie représente dorénavant 20 % de tous les cancers détectés par mammographie².

Le fait d'être de sexe féminin et le vieillissement constituent les facteurs de risque les plus prévalents pour ce qui est du cancer du sein. Des données épidémiologiques indiquent que l'exposition aux hormones ovariennes est liée au risque de cancer du sein. Une exposition prolongée (apparition précoce des premières règles, ménopause tardive) entraîne une hausse du risque de cancer du sein, tandis qu'une exposition de moindre durée (ovariectomie avant la ménopause) entraîne une baisse de ce risque³. Parmi les autres facteurs qui pourraient influencer le risque à vie de cancer du sein, on trouve les expositions alimentaires et environnementales (incidence deux fois plus élevée au sein des pays développés), l'âge au moment du premier accouchement, l'allaitement, les antécédents personnels et familiaux de maladie mammaire, et des facteurs modifiables tels que le gain pondéral postménopausique, le manque d'exercice, l'exposition à l'alcool et l'utilisation d'une HT ménopausique. Au moment de tenir compte des facteurs de risque, il est important de se

rappeler que certains facteurs de risque présentent une faible ampleur, mais une forte prévalence (comme la consommation d'alcool et l'obésité postménopausique), tandis que d'autres présentent une grande ampleur, mais une faible prévalence (mutations du gène BRCA).

Le cancer du sein présente une incidence allant de 72 par 100 000 femmes, au sein des pays développés, à 29 par 100 000 femmes, au sein des pays moins développés. Le taux de survie à cinq ans se situe entre 85 % et 90 % au sein des pays développés, alors qu'il se situe entre 40 % et 50 % au sein des pays moins développés⁴. Bien que de telles différences en matière de survie puissent être attribuées, en partie, aux programmes de détection précoce et à l'accès au traitement, il est probable que d'autres facteurs ont un rôle important à jouer à cet égard. Parmi ces facteurs, on trouve le biais du délai d'exécution (détection d'un cancer à un stade plus précoce en présence d'un dépistage, par comparaison avec l'absence de dépistage, ce qui fait en sorte que la survie post-traitement semble plus longue malgré la constatation d'un décès au même âge) et le surdiagnostic de cancer (bien que le carcinome canalaire *in situ* détecté par mammographie soit habituellement traité comme étant un cancer, jusqu'à 50 % des cas n'en viendraient jamais à évoluer en cancer)⁵.

La survie à la suite de la détection d'un cancer du sein dépend également d'autres facteurs pronostiques. La survie est favorisée chez les femmes qui sont âgées de 40 à 69 ans au moment du diagnostic, qui présentent un grade tumoral moindre (bien différencié), chez qui l'on constate une absence de comorbidités (telles que les MCV, le diabète et d'autres cancers), qui présentent un profil génétique favorable, chez qui l'on constate l'absence d'une surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 2 et qui présentent un statut positif quant aux récepteurs des œstrogènes / de la progestérone⁶. L'entrée en scène de traitements adjuvants grandement efficaces, tels que le tamoxifène et les IA, a entraîné une baisse des taux de récurrence et une amélioration du taux de survie au cours de la dernière décennie⁶.

DONNÉES SUR LE RISQUE ISSUES D'ÉTUDES IMPORTANTES

Une association entre l'HT ménopausique et le cancer du sein a été avancée en fonction de données issues de la *Nurses' Health Study* en 1995⁷. Établie en 1976, cette cohorte de 121 700 infirmières âgées de 30 à 55 ans au moment de l'admission à l'étude a fait l'objet d'un suivi prospectif jusqu'en 1992. Les chercheurs ont constaté que l'HT ménopausique conférait un risque accru de cancer du sein chez les femmes qui n'utilisaient que des œstrogènes (RR, 1,32; IC à 95 %, 1,14 - 1,54) et chez les femmes qui utilisaient un traitement combiné œstrogènes-progestatif (RR, 1,41; IC à 95 %, 1,15 - 1,75).

En 1997, le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*⁸ a signalé, à partir d'une méta-analyse de 51 études épidémiologiques mettant en jeu 52 705 femmes atteintes d'un cancer du sein et 108 411 femmes exemptes de cancer du sein, que les femmes qui avaient eu recours à une HT ménopausique pendant plus de cinq ans étaient exposées à un risque accru de cancer du sein (RR, 1,35; IC à 95 %, 1,21 - 1,49) et que cette hausse du risque disparaissait après cinq ans à la suite de l'abandon de l'HT.

L'étude WHI comptait deux essais cliniques randomisés de grande envergure qui cherchaient à évaluer, entre autres, le risque de cancer du sein chez les femmes ayant recours à une HT ménopausique. L'un de ces essais a affecté au hasard 10 000 femmes à un groupe devant recevoir des OCE ou à un groupe devant recevoir un placebo, tandis que l'autre essai a affecté au hasard 12 000 femmes présentant un utérus intact à un groupe devant recevoir une combinaison d'OCE et d'AMP. On a signalé que les femmes ayant recours à une HT ménopausique combinée pour la première fois n'ont présenté aucune hausse de l'incidence du cancer du sein au cours des 5,6 années qui se sont écoulées avant que l'étude ne soit abandonnée. Les autres participantes à l'essai qui avaient déjà été exposées à une HT ménopausique avant d'être admises à l'étude ont présenté une hausse de l'incidence du cancer du sein qui n'est devenue apparente qu'au cours de la 5^e année de l'essai (RR, 1,25; IC à 95 %, 1,07 - 1,46). De façon globale, l'incidence du cancer du sein chez les utilisatrices de TOP a été de 38 par 10 000 femmes, par comparaison avec 30 par 10 000 femmes au sein de la branche placebo, ce qui représente 8 cas additionnels de cancer du sein par 10 000 utilisatrices de TOP par année. Les femmes recevant une HT combinée étaient plus susceptibles d'obtenir des mammogrammes anormaux et celles chez qui un cancer du sein en est venu à se manifester étaient plus susceptibles de présenter des ganglions lymphatiques positifs et de mourir du cancer du sein (1,96; IC à 95 %, 1,00 - 4,04),

par comparaison avec les femmes recevant un placebo chez qui un cancer du sein en est venu à se manifester. Par contre, les femmes affectées au groupe OCE ont connu une baisse significative du risque de cancer du sein (RR, 0,77; IC à 95 %, 0,62 - 0,95)⁹⁻¹².

D'autres recherches soutiennent la constatation selon laquelle l'effet des œstrogènes seuls sur le cancer du sein est faible et habituellement indétectable dans le cas d'une exposition à court terme^{13,14}. Une étude finlandaise utilisant le registre national de remboursement médical a constaté que le traitement à l'estradiol pendant plus de quatre ans entraînait de deux à trois cas additionnels de cancer du sein par 1 000 femmes faisant l'objet d'un suivi sur 10 ans¹³. Tout comme dans le cadre de l'étude WHI, aucune hausse du risque de cancer du sein n'a été constatée chez les femmes qui avaient eu recours à des œstrogènes pendant moins de cinq ans (taux d'incidence standardisé pendant < 5 ans, 0,93; IC à 95 %, 0,80 - 1,04). Au-delà de cinq ans, le traitement à l'estradiol par voie générale a été associé à une hausse du risque (taux d'incidence standardisé, 1,44; IC à 95 %, 1,29 - 1,59). Zhang et coll.¹⁴ ont mené une analyse de cohorte prospective au moyen de données issues de la *Harvard Women's Health Study* et ont signalé que les utilisatrices actuelles et méthodiques d'OCE ne présentaient, par comparaison avec les femmes n'en ayant jamais utilisés, aucune hausse significative du risque de cancer du sein à la suite d'un suivi moyen de 10 ans (RRI, 1,13; IC à 95 %, 0,77 - 1,64). De façon semblable, Li et coll.¹⁵ n'ont constaté, dans le cadre d'une étude cas-témoins en population générale, aucune hausse du risque de cancer du sein chez les femmes qui avaient eu recours à des œstrogènes non compensés pendant une période pouvant aller jusqu'à 25 ans.

Pour expliquer la baisse paradoxale du risque de cancer du sein que l'on a constatée chez les femmes n'utilisant que des œstrogènes dans le cadre de l'étude WHI, plusieurs chercheurs ont examiné le risque de cancer du sein en fonction du « temps écoulé » entre la ménopause naturelle et le début du recours à l'HT¹⁶⁻¹⁸. Leurs résultats laissent entendre qu'un écart prolongé pourrait avoir conféré une certaine protection (puisque la réintroduction d'œstrogènes après une période de privation pourrait provoquer la mort des cellules tumorales¹⁹) et que les femmes ayant entamé une HT au moment de la ménopause et en ayant poursuivi l'utilisation pendant des périodes prolongées seraient exposées à un risque accru.

L'étude *Million Women Study* a sollicité la participation de 1 084 110 femmes entre 1996 et 2001; ces femmes faisaient partie du groupe de celles qui avaient été invitées par le *British National Health Service Breast Screening Program* à se soumettre à une mammographie de dépistage tous les trois ans. Près de la moitié de ces participantes avaient déjà

eu recours à une HT postménopausique²⁰. Les données de l'étude ont été consignées à partir de questionnaires retournés avant la mammographie; de plus, les participantes ont fait l'objet d'un suivi afin de déterminer l'incidence du cancer et les taux de mortalité. Cette étude est digne d'intérêt en raison de son grand nombre de participantes et de ses mesures de neutralisation de l'effet de facteurs associés au risque de cancer du sein bien connus. Les données sur le cancer du sein ont été analysées pour ce qui est de 828 923 femmes. Aucune hausse du risque de cancer du sein n'a été constatée chez les femmes ayant déjà utilisé une préparation hormonale (quelle qu'elle soit), peu importe le temps écoulé depuis l'abandon (de moins de cinq ans à 10 ans ou plus) et la durée d'utilisation. Il a été signalé que l'utilisation actuelle d'une HT entraînait la hausse du RR de cancer du sein incident de façon à ce qu'il atteigne 1,3, chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls, et 2,0, chez les utilisatrices de TOP. La constatation selon laquelle le TOP est associé à un plus grand risque que celui qui est associé aux œstrogènes seuls s'inscrit dans la lignée des résultats de l'étude WHI.

Les délais signalés entre le début de l'HT et la détection et le décès d'un cancer du sein (une moyenne de 1,2 ans, entre le recrutement et le diagnostic, et de 2,4 ans, entre le recrutement et le décès) ont été les résultats les plus surprenants qu'a générés la *Million Women Study*²⁰. Une compréhension des taux de croissance tumorale fondée sur le concept du délai nécessaire au doublement de la tumeur semble indiquer que, dans le cas du cancer du sein, chaque doublement nécessiterait entre 50 et 100 jours²¹ et que de 30 à 35 doublements s'avéreraient nécessaires pour l'obtention d'une tumeur d'une taille de 1 cm²². En d'autres mots, un délai de 5 à 10 ans est requis pour qu'une cellule cancéreuse mammaire se transforme en une tumeur de taille décelable. En raison de divers problèmes méthodologiques en matière de collecte et d'analyse de données, la *Million Women Study* a été critiquée par d'autres épidémiologistes²³⁻²⁵.

L'étude *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)²⁶, soit une étude de cohorte prospective effectuant le suivi de 133 744 femmes postménopausées, a constaté la présence d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes ne recevant que des œstrogènes (RR, 1,42; IC à 95 %, 1,23 - 1,64) et celle d'un risque légèrement supérieur chez les femmes recevant un TOP (RR, 1,77; IC à 95 %, 1,40 - 2,24). De surcroît, les schémas combinés continus étaient associés à un plus grand risque que les schémas cycliques (RR, 1,43; IC à 95 %, 1,19 - 1,72).

Deux méta-analyses menées à la suite de l'étude WHI, lesquelles se sont penchées sur des données issues d'études

de cohorte et d'essais comparatifs, ont généré de solides données statistiques indiquant que le TOP engendre un risque significatif sur le plan statistique de cancer du sein qui est supérieur au risque attribuable à l'OT seule^{27,28}.

HT MÉNOPAUSIQUE ET DENSITÉ MAMMAIRE MAMMOGRAPHIQUE

On a constaté qu'une densité mammaire accrue constituait un facteur de risque indépendant de cancer du sein^{29,30}. On a constaté que les femmes ayant reçu une HT postménopausique dans le cadre de l'étude WHI présentaient une densité mammaire accrue et obtenaient plus fréquemment des résultats mammographiques anormaux, par comparaison avec les femmes ayant reçu un placebo¹². Même si la densité mammaire peut être accrue par l'utilisation d'œstrogènes et d'un progestatif³¹, il n'a jamais été démontré qu'une hausse acquise de la densité (comme dans le cas de l'HT) entraînait la hausse du risque de cancer du sein^{32,33}.

L'administration d'œstrogènes seuls et d'un traitement combiné à faible dose ou transdermique semble exercer moins d'effets sur la densité mammaire^{34,35}. Les données épidémiologiques sont contradictoires pour ce qui est de savoir si l'œstrogénothérapie transdermique peut être associée à un risque moindre de cancer du sein^{28,36}. Aucun essai clinique n'a pu constater une baisse du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant une OT transdermique^{13,37}.

Deux études prospectives de grande envergure ont examiné l'effet de l'HT sur la précision diagnostique de la mammographie de dépistage; aucune d'entre elles n'a pu constater un effet indésirable de l'HT^{38,39}. D'autres études ont indiqué une baisse de 15 % à 20 % de la sensibilité mammographique chez les utilisatrices d'hormones dont les seins sont denses⁴⁰⁻⁴³. L'étude WHI a signalé plus de rappels attribuables à des résultats faux positifs chez les utilisatrices d'HT^{10,44}. Les femmes recevant un TOP couraient 11 % plus de risques de présenter un mammogramme anormal après cinq ans ($P < 0,001$). Les biopsies menées chez des femmes prenant une HT combinée étaient moins susceptibles de mener à un diagnostic de cancer, et ce, même si les cancers du sein étaient légèrement plus courants dans ce groupe. À la suite de l'abandon de l'HT combinée, l'effet indésirable sur la mammographie persistait pendant au moins 12 mois⁴⁵.

Aucun consensus ne peut être établi quant à la question de savoir si les cancers détectés chez les femmes utilisant une HT sont plus ou moins avancés. L'étude WHI a généré des résultats contradictoires : chez les utilisatrices d'HT, les

cancers invasifs étaient plus imposants et avancés au moment du diagnostic, tandis que les cancers *in situ* n'étaient pas plus avancés, par comparaison avec les tumeurs constatées chez des femmes n'utilisant pas une HT⁴⁶.

EFFET DES PROGESTATIFS

Le risque de cancer du sein semble être plus prononcé dans le cas du TOP que dans celui des œstrogènes seuls. Nous ne disposons toujours pas de données suffisantes pour soutenir le recours à la progestérone plutôt qu'à d'autres progestatifs; cependant, nous disposons de plus en plus de données cliniques et issues de la science fondamentale qui semblent indiquer qu'il pourrait en fait y avoir des différences importantes sur le plan clinique entre les divers progestogènes, en ce qui concerne le sein. Les progestatifs sont actuellement catégorisés en fonction de leur effet sur l'endomètre. En plus d'avoir exercé une influence moindre sur la prolifération des cellules cancéreuses mammaires dans le cadre d'études précliniques⁴⁷ et sur la prolifération de l'épithélium mammaire dans le cadre d'un essai randomisé de faible envergure mené chez des primates⁴⁸, l'estradiol / progestérone par voie transdermique exerçait un effet moindre sur les marqueurs de la prolifération cellulaire au sein de prélèvements de biopsie mammaire tirés de femmes postménopausées normales⁴⁹. L'étude de cohorte E3N menée en France (s'étant penchée sur 80 377 femmes pendant 12 ans) a constaté que le risque de cancer du sein variait en fonction du progestogène utilisé⁵⁰. Bien que l'incidence du cancer du sein n'ait pas connu de hausse chez les utilisatrices d'œstrogènes et de progestérone (RC, 1,00; IC à 95 %, 0,83 - 1,22), elle en a connu une chez les utilisatrices d'œstrogènes et d'une variété d'autres progestogènes (RC, 1,69; IC à 95 %, 1,50 - 1,91).

L'HT MÉNOPAUSIQUE CAUSE-T-ELLE LE CANCER DU SEIN?

L'analyse détaillée de la *Collaborative Reanalysis* et des deux études WHI au moyen de principes de causalité en est venue à la conclusion qu'aucune de ces études n'avait satisfait aux critères épidémiologiques rigoureux nécessaires à l'établissement d'une relation de cause à effet entre l'HT ménopausique et le cancer du sein⁵¹⁻⁵³. Bien que les œstrogènes et les progestogènes aient été ciblés en tant qu'agents responsables du cancer du sein, la question de savoir si les associations apparentes entre l'HT et le cancer du sein sont attribuables à la facilitation de la détection de petits carcinomes préexistants (en raison d'une croissance plus rapide sous la stimulation d'une HT) ou encore au développement *de novo* de tumeurs mammaires malignes (provoqué par une fréquence accrue de mutations amorces)

Tableau 3.1 Classification du risque d'événements indésirables selon le Conseil des organisations internationales des sciences médicales⁶⁶

Très courant	> 1/10
Courant	de 1 à 10/100
Peu courant	de 1 à 10/1 000
Rare	de 1 à 10/10 000
Très rare	< 1/10 000

suscite en fait un débat considérable²³. Des études d'autopsie ont identifié un « réservoir » de cancers du sein occultes, non diagnostiqués et de faible envergure chez jusqu'à 15,6 % des femmes, ce qui a mené les chercheurs à envisager la possibilité que l'HT ménopausique puisse promouvoir des tumeurs préexistantes plutôt qu'être à l'origine du développement *de novo* de tumeurs⁵⁴. Les œstrogènes et la progestérone jouent, de toute évidence, un rôle dans la division et la réplication cellulaires qui mènent au développement du tissu mammaire mature. De surcroît, bien que les données issues de l'épidémiologie et de la science fondamentale semblent indiquer que les œstrogènes endogènes sont potentiellement cancérigènes⁵⁵, nous ne disposons toujours pas de preuves étayant cette hypothèse pour ce qui est de l'être humain. Les études qui signalent une apparition rapide des cancers du sein à la suite du début d'une HT soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'HT accélère la croissance et la détection de tumeurs préexistantes^{22,56}. De façon semblable, la disparition rapide du risque de cancer du sein dans les cinq ans suivant l'abandon de l'HT ménopausique ne concorde pas avec la possibilité selon laquelle ce traitement provoque l'apparition de nouveaux cancers dont la détection nécessite jusqu'à 10 ans^{8,9}.

De nombreux pays ont constaté un déclin de l'incidence du cancer du sein au cours de la dernière décennie et il semble apparent, aux yeux de certains, que ce déclin doit être le résultat de la diminution du recours à l'HT ménopausique à la suite de la publication des résultats de l'étude WHI. La tendance à la baisse en matière d'incidence du cancer du sein a, en fait, débuté avant la première publication des résultats de l'étude WHI et fait suite à une période de 18 ans (1980 - 1998) au cours de laquelle les taux d'incidence du cancer du sein ont connu une hausse de près de 40 %. Toute analyse des effets de la mammographie sur l'incidence du cancer du sein doit reconnaître que les tendances de cohorte de naissance à long terme (attribuables aux modifications du comportement génésique d'une génération à l'autre) se superposeront nécessairement aux effets possibles de la mammographie et les précéderont⁵⁷⁻⁶⁰; c'est-à-dire qu'il est possible que les membres d'une cohorte de naissance issue des années 1940 prennent, collectivement, des décisions

Tableau 3.2 Risque d'apparition d'un cancer du sein et risque qu'un tel cancer entraîne la mort au cours de la décennie subséquente

Âge, ans	Taux par 1 000 personnes		
	Cas de cancer du sein	Décès attribuables au cancer du sein	Décès, peu importe la cause
40-49	15	2	21
50-59	28	5	55
60	37	7	126
70	43	9	309
80	35	11	670

Reproduit (avec modifications) avec la permission de Fletcher et Elmore.⁶⁸

génésiques différentes (moins de grossesses, moins d'allaitement) de celles de leurs prédécesseurs⁶¹.

Les femmes qui abandonnent l'HT sont moins susceptibles de se soumettre régulièrement à une mammographie; de récentes données américaines confirment une baisse des taux de mammographie. Une étude en population générale qui a été en mesure de suivre l'évolution des taux de mammographie en est venue à la conclusion que la seule baisse du taux de mammographie ne pouvait expliquer la tendance à la baisse en matière de détection du cancer du sein⁶². D'autres analyses ont laissé entendre que la saturation en matière de mammographie de dépistage pourrait expliquer la tendance à la baisse des taux de diagnostic de cancer du sein depuis 1999, tout en reconnaissant que la baisse du recours aux hormones pourrait affecter encore plus les taux de cancer du sein à l'avenir^{63,64}. Shapiro et coll.⁶⁵ en sont venus, en appliquant des principes épidémiologiques à la question de l'établissement d'une relation de cause à effet entre le déclin du recours à l'HT ménopausique et la chute de l'incidence du cancer du sein, à la conclusion que les données probantes étaient trop limitées pour justifier l'établissement d'un lien concluant.

RELATIVISATION DES RISQUES

Dans le cadre de l'étude WHI, le risque de cancer du sein « attribuable » à l'utilisation d'un TOP s'établissait à 8 cas additionnels de cancer par 10 000 utilisatrices par année d'utilisation (ou 0,8/1 000). Selon la classification des événements indésirables du Conseil des organisations internationales des sciences médicales, ce degré de risque est considéré comme étant « rare » (Tableau 3.1).

Une récente analyse exhaustive des articles sur le cancer du sein dans les médias a constaté que ces articles étaient beaucoup plus susceptibles de ne se centrer que sur les produits pharmaceutiques (tels que les hormones), en n'accordant que peu ou pas d'attention à d'autres facteurs

de risque tout aussi importants ou aux stratégies de prévention qui sont liées au mode de vie⁶⁷.

Il est important de replacer les risques dans leur contexte. Bien que la plupart des femmes estiment que le risque de cancer du sein constitue leur plus important risque médical à vie, un grand nombre de données indiquent que cette perception est faussée et que les femmes courent un risque à vie beaucoup plus important de mourir de MCV⁶⁸⁻⁷¹. La probabilité d'en venir à connaître un cancer du sein et d'en mourir pour chaque décennie est mise en contraste avec la probabilité de mourir de diverses autres causes dans le Tableau 3.2⁶⁸.

Singletary⁷² a tenté de replacer divers facteurs de risque de cancer du sein dans leur contexte en notant que l'HT, en tant que risque, revêtait une importance relativement semblable à celle de l'apparition précoce des premières règles, de la ménopause tardive et d'une variété de risques associés au mode de vie (tels que la consommation excessive d'alcool et le manque d'exercice). Une attention devrait être portée aux facteurs de risque modifiables, tels que le tabagisme, la sédentarité, la consommation excessive d'alcool et le gain pondéral postménopausique⁷³. Dans le cadre de l'étude WHI, la diminution de l'apport alimentaire en matières grasses n'a pas été associée à quelque baisse que ce soit du risque de cancer du sein⁷⁴, et ce, bien que cette modification du régime alimentaire puisse conférer d'autres avantages en matière de prévention des MCV et (peut-être) du cancer de l'ovaire⁷⁵. L'analyse des facteurs de risque modifiables qui pourraient être altérés à la suite de la ménopause a laissé entendre « qu'une fraction substantielle des cancers du sein postménopausiques (34 %) pourraient être évités en apportant sciemment des modifications au mode de vie au fur et à mesure du vieillissement »⁷⁶.

Les femmes qui choisissent d'avoir recours à l'HT pour le soulagement de leurs SVM pénibles doivent comprendre que l'utilisation d'hormones à court terme est peu susceptible d'altérer sensiblement leur risque personnel de

cancer du sein⁷⁷. Un important sondage mené aux États-Unis avant la première publication de l'étude WHI a révélé que seulement 3 % des femmes utilisant un TOP combiné et 10 % des femmes utilisant des œstrogènes seuls à la suite d'une hystérectomie se soumettaient à ce traitement pendant plus de cinq ans⁷⁸. On a constaté que le risque de cancer du sein revenait à sa valeur de départ à la suite de l'abandon du traitement. La proportion de 40 % à 50 % des femmes qui continuent de connaître des symptômes vasomoteurs pénibles lorsqu'elles abandonnent l'HT se doivent de tenir compte de leur profil de risque personnel avant de décider de poursuivre leur utilisation d'une HT.

HT CHEZ LES FEMMES QUI PRÉSENTENT DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN

Les antécédents familiaux peuvent, à eux seuls, fournir des renseignements utiles au sujet du risque personnel de cancer du sein d'une femme. Les femmes qui comptent une seule personne ayant des liens de parenté immédiate (mère, sœur ou fille) qui a reçu un diagnostic de cancer du sein après l'âge de 50 ans ne connaissent qu'une faible hausse du risque, par comparaison avec le risque de près de 12 % que court la population générale. Le fait de compter deux de ces personnes de parenté immédiate entraîne le doublement du risque à vie d'une femme (jusqu'à environ 24 %). Les femmes qui comptent des personnes ayant des liens de parenté immédiate qui ont reçu un diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 50 ans courent un risque de 24 % (lorsqu'elles comptent une de ces personnes de parenté immédiate) ou de 48 % (lorsqu'elles comptent deux de ces personnes de parenté immédiate).

Dans le cadre d'une étude conçue pour traiter de l'innocuité de l'HT chez les femmes présentant des antécédents familiaux positifs, on a constaté que le recours à des hormones n'était pas associé à une hausse du risque global de cancer du sein; il était plutôt associé à une baisse du taux global de mortalité⁷⁹. Des conclusions semblables ont été tirées de la *Collaborative Reanalysis*⁸. Cela est peu surprenant, puisque l'influence des facteurs génétiques est si étendue qu'elle éclipse généralement toute augmentation potentielle de faible envergure issue du mode de vie ou de l'exposition aux hormones.

HT CHEZ LES SURVIVANTES DU CANCER DU SEIN QUI CONNAISSENT DES SVM

Chaque année, en Amérique du Nord, quelque 30 000 femmes préménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein en viennent à connaître des symptômes aigus attribuables à une insuffisance ovarienne provoquée

par la chimiothérapie. L'Amérique du Nord compte plus de 2,5 millions de survivantes du cancer du sein, bon nombre desquelles se sont retrouvées incapables d'obtenir une qualité de vie satisfaisante, et ce, parce que les approches parallèles visant le soulagement des SVM demeurent en grande partie décevantes⁸⁰.

Un nombre limité d'études observationnelles se sont penchées sur les issues chez les femmes qui choisissent d'avoir recours à l'HT à la suite d'un cancer du sein, par comparaison avec les issues chez les femmes qui ne choisissent pas d'y avoir recours. Lorsqu'on les comparait à des témoins « ne courant que de faibles risques », les femmes qui utilisaient une HT dans le cadre de ces études ne connaissaient pas de pires issues^{81,82}.

Les données issues des premiers ECR à s'être penchés sur cette question ont récemment été signalées. L'essai HABITS, mené en Scandinavie, a constaté que les femmes qui ont eu recours à l'HT à la suite d'un diagnostic de cancer du sein couraient un risque de récurrence plus élevé que celui des femmes affectées à un groupe « placebo »⁸³. Des 447 femmes réparties au hasard, 442 ont pu faire l'objet d'un suivi d'une durée médiane de 4 ans : 39 des 221 femmes du groupe « HT » et 17 des 221 femmes du groupe « témoin » ont connu un nouvel épisode de cancer du sein (RRI, 2,4; IC à 95 %, 1,3 - 4,2). Les taux d'incidence cumulatifs à cinq ans étaient de 22,2 %, dans le groupe « HT », et de 8,0 %, dans le groupe « témoin ». Les nouveaux épisodes de cancer du sein constatés dans le groupe « HT » étaient principalement des épisodes locaux et, selon les chercheurs, rien ne permettait d'établir de façon nette qu'un taux accru de mortalité attribuable au cancer du sein était associé à l'exposition à l'HT.

Au moment du signalement des résultats initiaux de l'essai HABITS, en 2004⁸⁴, l'essai Stockholm portant sur l'HT à la suite du cancer du sein était en cours en Suède. Compte tenu des résultats indésirables obtenus dans le cadre de l'essai HABITS, l'essai Stockholm a pris fin de façon prématurée, même s'il n'était toujours pas parvenu à constater quelque effet indésirable que ce soit en ce qui concerne l'HT⁸⁵. Cet essai a effectué le suivi de 378 femmes sur une période médiane de 4,1 ans : 11 nouveaux épisodes de cancer du sein et deux décès attribuables au cancer du sein ont été constatés chez les 188 femmes affectées au groupe « HT », par comparaison avec 13 nouveaux épisodes de cancer du sein et quatre décès attribuables au cancer du sein chez les 190 femmes du groupe « non HT ». Le RR associé à l'affectation au hasard au groupe « HT » n'était pas élevé : 0,82 (IC à 95 %, 0,35 - 1,9). Parmi les explications possibles pour ce qui est des différences quant aux résultats dans le cadre de ces deux ECR, on trouve le

fait qu'un plus grand nombre de tumeurs avec atteinte des ganglions a été constaté au cours de l'essai HABITS, que plus de femmes ont été traitées au tamoxifène au cours de l'essai Stockholm et que les schémas posologiques de progestatif utilisés par les deux essais étaient différents. Les chercheurs de l'essai HABITS en sont venus à la conclusion que plus de données issues d'ECR s'avèrent requises pour définir les effets de schémas posologiques d'HT particuliers et des circonstances dans lesquelles ils s'inscrivent (p. ex. type ou stade de tumeur, ou HT utilisée pendant une période limitée ou pendant un traitement au tamoxifène) sur le risque de récurrence du cancer du sein à la suite d'une exposition à l'HT.

Les femmes qui souhaitent envisager le recours à l'HT pour améliorer leur qualité de vie à la suite d'un diagnostic de cancer du sein doivent comprendre que nous ne disposons toujours pas d'une réponse définitive pour ce qui est du moment à partir duquel l'HT influence le pronostic. Les résultats issus d'études observationnelles, lesquelles sont riches en biais potentiels, se sont avérés rassurants; cependant, un seul ECR a laissé entendre que l'HT exerçait un effet indésirable sur les taux de récurrence. Il existe des agents de rechange non hormonaux pour la prise en charge de nombreux symptômes ménopausiques (p. ex. les ISRS pour les bouffées de chaleur et les œstrogènes topiques pour l'atrophie urogénitale). Lorsque le recours à ces options ne s'avère pas possible et que la qualité de vie est gravement affectée, il est possible que certaines femmes ne courant qu'un faible risque de récurrence tumorale souhaitent tout de même explorer l'option de l'HT.

MSRO ET CANCER DU SEIN

Le recours au raloxifène a été approuvé aux États-Unis pour la prise en charge et la prévention de l'ostéoporose. Dans le cadre de l'essai crucial MORE sur la prévention de l'ostéoporose, les femmes affectées au raloxifène plutôt qu'à un placebo ont connu une baisse du taux d'incidence du cancer du sein invasif à quatre ans de l'ordre de 72 %⁸⁶. L'essai MORE n'était pas conçu pour mesurer la baisse de l'incidence du cancer du sein chez les femmes exposées à des risques accrus; ainsi, en 1999, le *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* a mis en œuvre l'essai STAR. Dans le cadre de cette étude, des femmes postménopausées âgées d'au moins 35 ans et courant un risque accru de cancer du sein ont été affectées au hasard à un groupe « tamoxifène » ou à un groupe « raloxifène » pendant cinq ans, et ont dû se soumettre à des examens de suivi pendant au moins sept ans. L'essai STAR a constaté que le raloxifène était aussi efficace que le tamoxifène pour ce qui est d'atténuer le risque de cancer du sein invasif et que, bien qu'il ait été associé

à un risque moindre d'incidents thromboemboliques et de cataractes, il était également associé à un risque supérieur (non significatif sur le plan clinique, toutefois) de cancer du sein non invasif⁸⁷. Le risque d'autres cancers, de fractures, de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral était semblable pour les deux médicaments⁸⁸. Le recours au raloxifène est dorénavant approuvé aux États-Unis pour la prévention du cancer du sein chez les femmes exposées à des risques élevés.

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient, à la lumière de l'association entre la durée d'utilisation et le risque de cancer du sein, passer périodiquement en revue les risques et les avantages de la prescription d'une hormonothérapie à une patiente ménopausée. (I-A)
2. Les fournisseurs de soins de santé peuvent prescrire une hormonothérapie visant à contrer les symptômes ménopausiques à des femmes exposées à un risque accru de cancer du sein, moyennant la mise en œuvre de services de counseling et de surveillance appropriés. (I-A)
3. Les fournisseurs de soins de santé devraient clairement discuter, avec les patientes cherchant à obtenir un traitement contre leurs symptômes ménopausiques pénibles (symptômes vasomoteurs ou atrophie vulvovaginale) après avoir obtenu un diagnostic de cancer du sein, de l'incertitude entourant les risques associés au recours à l'hormonothérapie générale à la suite d'un tel diagnostic. (I-B)

RÉFÉRENCES

1. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133–40.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2008. Disponible : <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2008/index>. Consulté le 12 août 2013.
3. Feinlieb M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:315–29.
4. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 2012;36:237–48.
5. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. The sea of uncertainty surrounding ductal carcinoma in situ—the price of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:228–9.
6. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432–44.

7. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589–93.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: a collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59.
9. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14.
10. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57.
11. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, Peck JD, Aragaki A, Pisano ED, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the Women's Health Initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:6135–43.
12. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, et al; Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1366–76.
13. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1354–60.
14. Zhang SM, Manson JE, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Use of oral conjugated estrogen alone and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2006;165:524–9.
15. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254–63.
16. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:517–27.
17. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon C. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: Does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138–43.
18. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296–305.
19. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a new biology of estrogen induced apoptosis. *Cancer Prev Res* 2011;4:633–7.
20. Beral V; for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
21. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human solid neoplasms: part I. *J Surg Oncol* 1995;60:137–46.
22. Dietel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:2052–60.
23. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer: a contrary thought. *Menopause* 2008;15:393–400.
24. Whitehead M, Farmer R. The Million Women Study: a critique. *Endocrine* 2004;24:187–93.
25. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004;7:3–7.
26. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. (EPIC Study). *Int J Cancer* 2011;128:144–56.
27. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D; for the Million Women Study Collaborators. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:910–8.
28. Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008;115:169–75.
29. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. *J Br Menopause Soc* 2006;12:186–93.
30. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1178–87.
31. Conner P. Breast response to menopausal hormone therapy—aspects on proliferation, apoptosis and mammographic density. *Ann Med* 2007;39:28–41.
32. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159–69.
33. Nachtigall LE. Breast density as a clinical entity: Is it a marker for breast cancer? *Menopause* 2007;14:345–6.
34. Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, Quebe-Fehling E, de Palacios PI, Ragavan VV. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric* 2005;8:185–92.
35. Grady D, Vittinghoff E, Lin F, Hanes V, Ensrud K, Habel LA, et al. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):391–6.
36. Corrao G, Zambon A, Conti V, Nicotra F, La Vecchia C, Fornari C, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol* 2008;19:150–5.
37. Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010;28:3830–7.
38. Moy L, Slanetz PJ, Yeh ED, Moore RH, Rafferty EA, Kopans DB. Hormone replacement therapy rarely complicates or alters interpretation on screening mammography: a prospective analysis [abstract]. *Radiology* 2000;217:446.
39. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138:168–75.
40. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996;8:643–9.
41. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209:511–8.
42. Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999;54:285–8.

43. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270–4.
44. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–53.
45. Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, Lane D, Langer RD, et al; for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med* 2008;168:370–7.
46. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomised trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15. Epub : Le 11 juillet 2006.
47. Seeger H, Wallweiner D, Mueck AO. The effect of progesterone and synthetic progestins on serum and estradiol-stimulated proliferation of human breast cancer cells. *Horm Metab Res* 2003;35:76–80.
48. Wood CE, Register TC, Lees CJ, Chen H, Kimrey S, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:125–34.
49. Murkes D, Lalitkumar PGL, Leifland K, Lundström E, Söderqvist G. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(Suppl 2):12–15. Epub : Le 27 juillet 2012.
50. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11.
51. Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO, Seaman H, Stevenson JC. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: part 3. The Women's Health Initiative: unopposed estrogen. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:225–30.
52. Shapiro S, Farmer RD, Mueck AO, Seaman H, Stevenson JC. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: part 2. The Women's Health Initiative: estrogen plus progestogen. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:165–72.
53. Shapiro S, Farmer RD, Seaman H, Stevenson JC, Mueck AO. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: part 1. The Collaborative Reanalysis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:103–9.
54. Santen RJ, Heitjan DF. Modelling of growth kinetics of occult breast tumours: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1038–48.
55. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1–5):89–96.
56. Wren BG. The origin of breast cancer. *Menopause* 2007;14:1060–8.
57. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007;9:R28.
58. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1152–61. Epub 2007 Jul 24.
59. Tarone RE, Chu KC. Implications of birth cohort patterns in interpreting trends in breast cancer rates. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1402–10.
60. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Declining breast cancer mortality among young American women. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:451–4.
61. Collaborative Group on Hormonal Factors and Breast Cancer. Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of data from 47 epidemiologic studies in 30 countries including 50, 302 women with breast cancer and 96, 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187–95.
62. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DSM, Walker R, Carney PA. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1335–9.
63. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2773–80.
64. Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:268–76.
65. Shapiro S, Farmer RDT, Stevenson JC, Burger HG, Mueck AO, Gompel A. Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: part 5. Trends in breast cancer incidence in relation to the use of HRT. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013;39:80–8.
66. Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs. 2^e éd. Genève : CIOMS; 1999.
67. Atkin CK, Smith SW, McFeters C, Ferguson V. A comprehensive analysis of breast cancer news coverage in leading media outlets focusing on environmental risks and prevention. *J Health Commun* 2008;13:3–19.
68. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672–80.
69. Giordano SH, Hortobagyi GN. Time to remove the subspecialty blinders: breast cancer does not exist in isolation. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:230–1.
70. Chapman JA, Meng D, Shepherd L, Parulekar W, Ingle JN, Muss HB, et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:252–60.
71. Bluming AZ, Tavaris C. What are the real risks for breast cancer? *Climacteric* 2012;15:133–5.
72. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003;4:474–82.
73. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134. Epub 2007 Nov 6.
74. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:629–42.
75. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1534–43.
76. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Newcomb PA. Proportion of invasive breast cancer attributable to risk factors modifiable after menopause. *Am J Epidemiol* 2008;168:404–11.
77. Collins J. Hormones and breast cancer: Should practice be changed? *Obstet Gynecol* 2006;108:1352–3.
78. Brett KM, Reuben CA. Prevalence of estrogen or estrogen-progestin hormone therapy use. *Obstet Gynecol* 2003;102:1240–9.

79. Sellars TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;127:973–80.
80. Speroff L. Alternative therapies for postmenopausal women. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50:101–4.
81. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754–62.
82. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001;19:2357–63.
83. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475–82.
84. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—Is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453–5.
85. von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533–5.
86. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–37.
87. Stefanick ML. Risk–benefit profiles of raloxifene for women. *N Engl J Med* 2006;355:190–2.
88. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727–41.

Symptômes vasomoteurs

De 60 % à 80 % des femmes entrant en ménopause connaissent des symptômes vasomoteurs¹. Les bouffées de chaleur sont courantes au cours de la transition périménopausique, période pendant laquelle l'activité ovarienne peut s'avérer intermittente; elles ont de plus été documentées au cours des phases lutéale et menstruelle du cycle chez les femmes qui présentent un trouble dysphorique prémenstruel². Après la ménopause, il est important d'être à l'affût de caractéristiques atypiques ou de l'absence de réaction à un traitement efficace, soit des constatations qui pourraient indiquer la présence d'une autre cause à l'origine des symptômes. Le diagnostic différentiel englobe l'hyperthyroïdie, l'anxiété, les attaques de panique, l'hypertension, les bouffées vasomotrices affectives, les bouffées vasomotrices neurologiques, un carcinoïde, le déconditionnement physique, des tumeurs, un traumatisme médullaire et des réactions aux aliments, aux médicaments et à l'alcool³. On estime que, chez les femmes ménopausées, les bouffées de chaleur découlent d'une perturbation du mécanisme thermorégulateur au sein de l'hypothalamus qui serait attribuable à la présence de faibles taux d'œstrogènes, après un amorçage préalable par les œstrogènes.

Bien que la plupart des femmes postménopausées (60 %) connaissent des bouffées de chaleur pendant moins de sept ans, jusqu'à 15 % d'entre elles signalent que les bouffées de chaleur persistent pendant 15 ans ou plus⁴. Les symptômes qui peuvent accompagner les bouffées de chaleur (y compris la sudation, les palpitations, l'appréhension et l'anxiété) contribuent à l'inconfort, aux désagréments et à la détresse que connaît la femme, particulièrement lorsque ces épisodes surviennent très fréquemment. Ils peuvent constituer des facteurs contribuant considérablement aux troubles du sommeil. Les SVM affectent de façon indésirable la qualité de vie chez de 20 % à 25 % des femmes, principalement en raison de l'inconfort physique et de l'embarras social que ces symptômes évoquent; cependant, on dispose également de signalements indiquant que les sueurs nocturnes et les troubles du sommeil exercent eux-aussi un effet négatif⁵⁻⁷.

Une récente analyse d'excellente qualité traite des fondements scientifiques qui expliquent les bouffées de chaleur; les

données probantes qui en sont issues semblent indiquer la présence d'associations entre les SVM et les MCV, le cancer du sein et l'ostéoporose, et les options de traitement⁸.

Habituellement, pour assurer le maintien de l'activité métabolique, le corps maintient une température optimale par la vasodilatation et la sudation, en présence d'une surchauffe, et par le frissonnement, en présence d'un refroidissement. On estime que les femmes postménopausées présentent un rétrécissement de cette « zone thermoneutre », de telle façon que de faibles changements de température peuvent provoquer une réaction régulatrice (sudation ou frissonnement)⁹. Parmi les facteurs de risque de bouffées de chaleur, on trouve l'obésité, l'activité physique limitée et le tabagisme; ces facteurs, conjointement avec une variété de déclencheurs connus (alcool, température ambiante chaude, boissons chaudes), forment les fondements sur lesquels reposent certaines recommandations liées au mode de vie visant l'atténuation des SVM. La prévalence de ces symptômes varie en fonction de l'ethnicité. Par comparaison avec les femmes de race blanche, la présence de SVM est signalée moins fréquemment par les Japonaises et les Chinoises, et plus fréquemment par les Afro-Américaines¹⁰.

OPTIONS DE TRAITEMENT

De multiples formes de traitement ont été utilisées pour le soulagement des bouffées de chaleur, y compris des modifications du mode de vie, des médicaments en vente libre et des médicaments d'ordonnance. Ces derniers peuvent être répartis en deux catégories : agents hormonaux et agents non hormonaux. De multiples essais comparatifs avec placebo ont indiqué une réduction de la fréquence des bouffées de chaleur de l'ordre d'environ 25 % à 30 % dans les quatre semaines suivant la mise en œuvre d'un traitement placebo. De surcroît, une analyse Cochrane ayant porté sur l'OT a indiqué qu'un placebo pouvait causer une réduction de cette fréquence d'environ 50 %¹¹. Ces résultats soulignent l'importance de soumettre à une étude scientifique minutieuse les signalements isolés et les essais non comparatifs qui allèguent l'efficacité d'une forme quelconque de traitement contre les bouffées de chaleur.

Depuis la publication, en 2002, du rapport issu de l'étude WHI au sujet des risques associés à l'HT, bon nombre de médecins ont abandonné la prescription de l'HT pour contrer les SVM, en faveur de recommandations portant sur l'adoption de modifications du mode de vie et l'utilisation de dispositifs de refroidissement. Malheureusement, bon nombre de femmes estiment que ces approches n'offrent que peu de soulagement et se sont tournées vers des traitements de médecine parallèle n'ayant pas été prouvés et n'ayant souvent pas même été testés. Les données probantes scientifiques continuent toutefois de soutenir que les œstrogènes (ou, dans le cas des femmes chez qui l'utérus est intact, les œstrogènes et un progestatif) demeurent le moyen le plus efficace de contrer les SVM. Pour ce qui est de l'administration des œstrogènes, les voies tant orale que transdermique sont efficaces contre les SVM.

La plus récente revue systématique Cochrane d'ECR ayant porté sur l'HT ménopausique pour la prise en charge des SVM en est venue à la conclusion que l'HT est grandement efficace, puisqu'elle entraîne des baisses de la fréquence et de la gravité des SVM de l'ordre de 75 %¹¹. Bien que le taux d'abandon en raison d'un manque d'efficacité ait été plus élevé dans les branches « placebo », aucune différence n'a été constatée entre les branches « traitement » et « placebo » pour ce qui est du taux d'abandon en raison des effets indésirables.

Les progestogènes utilisés seuls peuvent être envisagés à titre de solution de rechange pour la prise en charge des bouffées de chaleur lorsque la patiente en question estime que le profil avantages-risques est acceptable. La question de savoir si la seule utilisation d'un progestatif entraîne une hausse du risque de cancer du sein demeure sans réponse. Il a été démontré, dans le cadre de plusieurs essais, que l'AMP soulageait les bouffées de chaleur chez les femmes en santé, ainsi que chez les femmes qui présentent un cancer du sein ou de l'endomètre¹²⁻¹⁴. Les formes tant intramusculaire (150 mg) qu'orale (20 g/j) ont démontré leur efficacité. Bien que la progestérone micronisée, à raison de 300 mg, soit supérieure au placebo, elle pourrait être moins efficace que les œstrogènes pour la prise en charge des SVM¹⁵.

Parmi les options non hormonales qui ont démontré une certaine efficacité pour l'atténuation des SVM, on trouve la clonidine^{16,17}, les IRSN¹⁸ ou leurs métabolites actifs (tels que le succinate de desvenlafaxine¹⁹), la gabapentine²⁰ et la prégabaline²¹. Aucun de ces agents n'est aussi efficace que les œstrogènes et le taux de réaction des femmes à leur égard est variable. Ces options peuvent être offertes aux femmes connaissant des SVM perturbateurs pour qui les œstrogènes sont contre-indiqués ou inacceptables.

Deux essais comparatifs avec placebo ayant porté sur la clonidine ont indiqué une baisse de la gravité des bouffées de chaleur, par comparaison avec le placebo; toutefois, ils n'ont pas été en mesure de démontrer une baisse significative sur le plan statistique de leur fréquence^{16,17}. Des troubles du sommeil ont été signalés à titre d'effet indésirable.

De récentes analyses systématiques ayant porté sur les ISRS et les IRSN ont constaté que ces catégories de médicament étaient plus efficaces qu'un placebo pour l'atténuation des SVM. Des essais comparatifs avec placebo réussis ont été signalés pour ce qui est des agents suivants : paroxétine, fluoxétine, sertraline, venlafaxine, desvenlafaxine et citalopram. Ces agents pourraient être utilisés de façon concomitante avec une HT et peuvent être offerts aux femmes ménopausées qui présentent une dépression²²⁻²⁴. Au Canada, depuis 2002, le nombre de prescriptions d'HT est inversement proportionnel au nombre de prescriptions d'ISRS (l'HT connaissant une baisse de popularité au profit des ISRS), ce qui a mené les chercheurs à conclure que « la hausse simultanée du nombre de prescriptions d'antidépresseurs sérotonergiques semble indiquer que les antidépresseurs sont prescrits pour contrer des symptômes (psychologiques, physiques) dont la maîtrise était auparavant assurée au moyen d'une HTS »²⁵.

Bien qu'ils présentent une efficacité modérée pour la prise en charge des SVM, les antidépresseurs ne sont pas exempts d'effets indésirables significatifs^{26,27} et ils n'offrent aucun des autres effets bénéfiques pour la santé associés à l'HT qui exercent une influence directe sur la qualité de vie (p. ex. prévention de l'atrophie urogénitale et de l'ostéoporose)²⁸. De récents rapports laissent entendre que les taux de fracture ostéoporotique ont commencé à croître depuis 2002^{29,30}.

Une récente méta-analyse ayant porté sur l'utilisation de gabapentine pour la prise en charge des SVM s'est penchée sur l'expérience de 901 femmes dans le cadre de sept essais menés entre 2002 et 2008, dont un essai canadien³¹. Les baisses constatées en ce qui concerne la gravité et la fréquence des bouffées de chaleur se situaient entre 20 % et 30 %. Les doses utilisées se situaient entre 900 mg et 2 400 mg, et le traitement a été associé à des étourdissements, des troubles de la marche, de la somnolence et de la fatigue³². Parmi les stratégies utiles permettant de réduire le risque de constater de tels effets indésirables, on trouve une lente augmentation de la posologie sur 12 jours ou plus, l'utilisation d'une dose moindre ou la prescription d'une administration au coucher³³.

La prégabaline, à raison de 75 mg deux fois par jour, a entraîné une diminution du score quant aux bouffées de

chaleur (fréquence multipliée par la gravité moyenne) de l'ordre de 65 %, par comparaison avec une diminution de l'ordre de 50 % dans le cas d'un placebo²¹. L'administration d'un traitement combiné composé de gabapentine et d'un antidépresseur ne s'est pas avérée supérieure à l'administration d'un traitement ne faisant appel qu'à l'un ou l'autre de ces agents³⁴.

Les produits phytothérapeutiques sont devenus une solution de rechange populaire en Amérique du Nord³⁵; cependant, peu de ces produits étant supposément en mesure de contrer les SVM ont satisfait aux rigoureux critères expérimentaux imposés aux produits pharmaceutiques par la *US Food and Drug Administration*. La réglementation actuellement imposée aux produits pharmaceutiques qui exercent de soi-disant effets sur les bouffées de chaleur exige que les participantes aux essais cliniques connaissent en moyenne sept bouffées de chaleur par jour ou 50 par semaine. La plupart des études signalées ayant porté sur des produits phytothérapeutiques ont été de nature « ouverte » et ont été menées chez des femmes connaissant aussi peu qu'une ou deux bouffées de chaleur par jour. De récents rapports nous mettent en garde au sujet des profils d'innocuité potentiellement indésirables des produits phytopharmaceutiques mis sur le marché; de plus, des avertissements ont été publiés au sujet des interactions entre des PSN et des agents pharmaceutiques et anesthésiques³⁶⁻³⁹. En janvier 2004, une législation canadienne a retiré les PSN de la catégorie « aliments » pour les placer dans une catégorie « médicaments » particulière, et ce, en vue de permettre la réglementation de leur fabrication, de leur étiquetage et de leurs indications⁴⁰. À ce jour, peu de choses semblent avoir été mises en œuvre en ce qui concerne la réglementation des PSN au Canada. Plusieurs analyses systématiques récentes se sont penchées sur les options de prise en charge des symptômes vasomoteurs allant de modérés à graves⁴¹⁻⁴⁵. Aucune d'entre elles n'a été en mesure de prouver l'efficacité de quelque traitement parallèle que ce soit en ce qui concerne les bouffées de chaleur allant de modérées à graves; de surcroît, l'analyse la plus récente⁴¹ en est venue à la conclusion que « bien que des essais individuels laissent entendre que certains traitements entraînent des avantages, nous ne disposons pas, dans le cadre de la présente analyse, de données suffisantes pour soutenir l'efficacité de quelque traitement parallèle que ce soit en ce qui concerne la prise en charge des symptômes ménopausiques ». Une comparaison directe (face à face) entre l'HT et l'actée à grappes noires, le soja ou des produits contenant de multiples plantes médicinales a indiqué que seule l'HT exerçait un effet supérieur à celui du placebo⁴⁶.

Compte tenu des données probantes qui soutiennent l'efficacité de l'HT pour la prise en charge des SVM et de

la sous-utilisation apparemment attribuable aux craintes et aux incertitudes à l'égard de l'innocuité de l'HT ménopausique, une douzaine d'organisations médicales de pointe d'Amérique du Nord se sont entendues pour publier la déclaration claire suivante au sujet de l'HT⁴⁷ :

Les sociétés médicales de pointe vouées à l'offre de soins aux femmes ménopausées s'entendent pour affirmer... que l'hormonothérapie joue un rôle indubitablement important dans la prise en charge des symptômes que connaissent les femmes au cours de la transition ménopausique et aux débuts de la ménopause.

Il a récemment été démontré que l'utilisation d'un composé d'œstrogènes présentant une spécificité tissulaire (bazedoxifène [MSRO] combiné à des œstrogènes conjugués par voie orale) entraînait la suppression des SVM, et la prévention de la perte osseuse postménopausique, tout en présentant un profil d'innocuité favorable en ce qui a trait au tissu mammaire et à l'endomètre⁴⁸. Cette combinaison rendrait inutile l'administration concomitante d'un progestatif chez les femmes ayant recours à une œstrogénothérapie générale, ce qui permettrait tant de simplifier le traitement que d'éviter les effets indésirables qui sont associés aux progestatifs.

Recommandations

1. L'apport de modifications au mode de vie (y compris la diminution de la température profonde du corps, la pratique régulière d'exercices, la maîtrise du poids, l'abandon du tabagisme et le fait d'éviter les déclencheurs connus [comme les boissons chaudes et l'alcool]) peut être recommandé aux fins de l'atténuation des symptômes vasomoteurs légers. (I-C)
2. Les fournisseurs de soins de santé devraient présenter l'hormonothérapie (œstrogènes utilisés seuls ou conjointement avec un progestatif) comme étant le traitement le plus efficace pour la prise en charge médicale des symptômes ménopausiques. (I-A)
3. Les progestatifs seuls ou les contraceptifs oraux à faible dose peuvent être offerts à titre de solutions de rechange pour le soulagement des symptômes ménopausiques au cours de la transition ménopausique. (I-A)
4. Les traitements d'ordonnance non hormonaux (y compris certains antidépresseurs, la gabapentine et la clonidine) peuvent entraîner une certaine atténuation des bouffées de chaleur; ils présentent toutefois leurs propres effets indésirables. Ces solutions de rechange peuvent être envisagées

lorsque l'hormonothérapie s'avère contre-indiquée ou lorsque la patiente ne souhaite pas y avoir recours. (I-B)

5. Nous ne disposons que de données limitées sur l'efficacité de la plupart des approches parallèles en ce qui concerne la prise en charge des bouffées de chaleur. Ainsi, en l'absence de preuves solides de leur efficacité et compte tenu des données minimales dont nous disposons quant à leur innocuité, ces approches ne devraient pas être recommandées. Les femmes devraient être avisées que, jusqu'en janvier 2004, la plupart des produits de santé naturels entraient sur le marché canadien en tant que « produits alimentaires » et n'étaient pas soumis à la réglementation régissant les produits pharmaceutiques. Ainsi, la plupart de ces produits n'ont pas fait l'objet de tests rigoureux en ce qui concerne la prise en charge des bouffées de chaleur allant de modérées à graves; de plus, pour bon nombre d'entre eux, nous ne disposons pas de données sur l'efficacité et l'innocuité. (I-B)
6. L'œstrogénothérapie peut être offerte aux femmes qui ont subi une ménopause chirurgicale dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose. (I-A)

RÉFÉRENCES

1. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197–214.
2. Hahn PM, Wong J, Reid RL. Menopausal-like hot flashes reported in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1998;70:913–8.
3. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas* 1997;27:203–14.
4. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52–86.
5. Hunter M, Rendall M. Biopsychosociocultural perspectives on menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:261–74.
6. Whiteman MK, Staropoli CA, Lnagenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264–72.
7. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47.
8. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011;14:515–528. Epub : Le 18 août 2011.
9. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005;118:124S–130S.
10. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006;96:1226–35. Epub : Le 30 mai 2006.
11. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.
12. Schiff I, Tulchinski D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980;244:1443–45.
13. Bullock JL, Massey FM, Gambrell RD. Use of medroxyprogesterone acetate to prevent menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 1975;46:165–8.
14. Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flushes: a 1-year randomized double-blind trial following premenopausal ovariectomy. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:517–25.
15. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms—a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:886–93.
16. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788–93.
17. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155–8.
18. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:97–106.
19. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S; Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:77–87.
20. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41–8.
21. Loprinzi CL, Qin R, Baclueva EP, Flynn KA, Rowland KM Jr, Graham DL, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes. *J Clin Oncol* 2010;28:641–47. Epub : Le 9 novembre 2009.
22. Hall E, Frey BN, Soares CN. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs* 2011;71:287–304.
23. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71.
24. Thacker HL. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health* 2011;20:1007–16.
25. McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, Fan NC, Mancini DA, Fulton KA, et al. Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* 2005;172:57–9.
26. Pachman DR, Morgenthaler TI, Loprinzi CL. Hot flashes and antidepressant agents: uneasy bedfellows. *Menopause* 2012;19:839–42.
27. Moret C, Isaac M, Briley M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2009;23:967–74. Epub : Le 17 juillet 2008.
28. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213–16.
29. Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner E. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000–2005. *Menopause* 2009;16:77–83.
30. Karim R, Dell RM, Greene DF. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7.

31. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008;15:310–18.
32. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31:221–35.
33. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41–48.
34. Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, Dueck AC, Tschetter LK, Nelmark RA, et al. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol* 2007;25:308–12. Epub : Le 4 décembre 2006.
35. Brett KM, Keenan NL. Complementary and alternative medicine use among midlife women for reasons including menopause in the United States: 2002. *Menopause* 2007;14: 300–7.
36. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001;286:208–16.
37. Mills E, Wu P, Johnston BC, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Natural health product—drug interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther Drug Monit* 2005;27:549–7.
38. Tsai HH, Lin HW, Pickard AS, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2012;66:1056–78.
39. Singh SR, Levine MA. Potential interactions between pharmaceuticals and natural health products in Canada. *J Clin Pharmacol* 2007;47:249–58.
40. Moss K, Boon H, Ballantyne P, Kachan N. New Canadian natural health product regulations: a qualitative study of how CAM practitioners perceive they will be impacted. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:18. Epub : Le 10 mai 2006.
41. Speroff L. Alternative therapies for postmenopausal women. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50:101–4.
42. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805–13.
43. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003;10:465–76.
44. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453–65.
45. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71.
46. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:869–79.
47. Stuenkel CA, Gass MLS, Manson JAE, Lobo RA, Pal L, Rebar RW, et al. A decade after the Women's Health Initiative—the experts do agree. *Menopause* 2012;19:846–7.
48. Mirkin S, Pickar JH. Management of osteoporosis and menopausal symptoms: focus on bazedoxifene/conjugated estrogen combination. *Int J Womens Health* 2013;5:465–75. Epub : Le 7 août 2013.

Santé urogénitale

Le vagin, les voies urinaires inférieures et le plancher pelvien ont tous la même origine embryonnaire; ils contiennent donc tous des récepteurs œstrogéniques et subissent tous une atrophie pendant la période marquée par une carence en œstrogènes que constitue la ménopause. Le concept de vieillissement urogénital englobe l'altération de la structure et du fonctionnement des tissus urogénitaux sous l'influence combinée de la perte d'œstrogènes attribuable à la ménopause et du vieillissement des tissus. Bien que le vieillissement des tissus soit tant insidieux qu'inévitable, l'effet qu'exerce la perte d'œstrogènes sur les tissus urogénitaux est relativement rapide et, à tout le moins dans une certaine mesure, réversible (lorsque l'on a recours à une OT).

CONSÉQUENCES DE LA PERTE D'ŒSTROGÈNES POUR LES TISSUS UROGÉNITAUX

L'anatomie féminine connaît d'importants changements physiologiques pendant la ménopause, et ce, en raison d'une perte d'œstrogènes. La vulve perd la plupart de son collagène et de ses tissus adipeux en réaction à la perte d'œstrogènes. Orïba et Maibach¹ ont indiqué que, lorsque les lipides de la couche cornée disparaissent, la fonction de barrière qu'ils assurent disparaît également et que le tissu vulvaire perd sa capacité de retenir l'eau : il s'aplatit et s'amincit. Les sécrétions glandulaires connaissent également une baisse. Le prépuce du clitoris s'atrophie, exposant ainsi le gland à l'irritation que provoquent le contact avec les vêtements, le fait de demeurer assise de façon prolongée et le contact sexuel. La surface vaginale s'amincit, perd de son élasticité et devient plus friable. La production de sécrétions s'amointrit et est différée au cours de la stimulation sexuelle. La perte d'œstrogènes altère la flore urétrale et vaginale de telle façon qu'il en résulte un pH tissulaire moins acide (plus basique). Ce qui permet une colonisation entérique de l'urètre et du vagin, et qui prédispose ces deux structures aux infections. En raison du nombre élevé de récepteurs œstrogéniques que contiennent les voies urinaires inférieures, on a présumé (sans données probantes manifestes) que l'atrophie attribuable à la perte d'œstrogènes constituait un facteur contribuant à l'apparition de l'incontinence urinaire et de symptômes irritatifs affectant les voies urinaires inférieures (tels que l'impériosité, la pollakiurie et la dysurie).

Parmi les symptômes d'atrophie vaginale les plus courants, on trouve la sécheresse vaginale, la dyspareunie, le prurit vulvaire et les sensations de brûlure ou les douleurs vulvaires². Au sein des cohortes de l'essai WHI, une sécheresse vaginale a été signalée par 27,0 % des participantes; une irritation ou des démangeaisons, par 18,6 %; des écoulements vaginaux, par 11,1 %; et une dysurie, par 5,2 %³. Une étude en population générale a indiqué que ces symptômes se manifestent peu après la transition ménopausique et non des années plus tard, comme on le croyait auparavant : bien que seulement 3 % des femmes préménopausées aient signalé une sécheresse vaginale, Dennerstein et coll.⁴ ont constaté une sécheresse vaginale chez 21 % des femmes dans un délai d'un an à la suite de l'apparition de la ménopause et chez 47 % des femmes, trois ans après la transition ménopausique. Les fumeuses sont plus exposées à la sécheresse vaginale que les non-fumeuses⁵. Au sein d'une cohorte de 76 survivantes postménopausées du cancer du sein, 71 % des participantes ont signalé une sécheresse vaginale⁶. Bien que nous ne disposions pas de données de bonne qualité sur sa prévalence, la sécheresse vaginale pourrait être encore plus problématique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein qui reçoivent des IA, et ce, en raison de l'état hypœstrogénique marqué que provoquent ces agents^{7,8}. Dans tous les groupes, les femmes qui présentent des symptômes d'atrophie vaginale connaissent une baisse de leur qualité de vie; près du tiers des femmes qui connaissent une sécheresse vaginale en viennent, de façon concomitante, à se désintéresser de la sexualité⁹. Chez les survivantes du cancer du sein, les symptômes d'atrophie vaginale exercent un effet négatif sur la qualité de vie et pourraient même affecter l'observance du traitement anticancéreux¹⁰.

Malgré la forte prévalence de ces symptômes et leurs effets négatifs sur la qualité de vie, les femmes (toutes origines culturelles confondues) demeurent hésitantes à chercher à obtenir une aide médicale à ce sujet. Bien que cette hésitation puisse être attribuable à des facteurs socioculturels (y compris la complaisance et l'embarras de la patiente), une récente publication a souligné que, partout dans le monde, les femmes postménopausées présentent également une compréhension remarquablement faible de l'atrophie vaginale. Nappi et Kokot-Kierepa¹¹ ont mené,

à l'échelle internationale, un sondage anonyme auprès de 3 520 femmes âgées de 55 à 65 ans. Bien que près de la moitié du nombre total de participantes au sondage (45 %) aient signalé des symptômes vaginaux dérangeants, seulement 4 % d'entre elles ont attribué leurs symptômes à l'atrophie vaginale. Fait surprenant, 52 % des 500 Canadiennes ayant participé à ce sondage n'étaient pas au courant des effets de l'OT locale, ce qui s'explique peut-être en partie par le fait que 59 % d'entre elles ont également affirmé que leur fournisseur de soins de santé n'avait jamais abordé avec elles le sujet de la santé vaginale.

ATROPHIE VAGINALE

Traitement non hormonal

Les lubrifiants à application locale permettent d'atténuer la sécheresse et l'inconfort, mais ne parviennent pas à neutraliser les modifications histologiques associées au vieillissement urogénital^{12,13}. Un gel contenant de l'acide hyaluronique (Hyalfem; Triton Pharma, Concord, Ontario) est dorénavant offert à titre d'hydratant vaginal, et ce, bien que nous ne disposions pas de données scientifiques robustes pour en soutenir l'efficacité. Les phytoestrogènes alimentaires exercent peu d'effets trophiques sur la muqueuse vaginale¹⁴. De rares données soutiennent le concept selon lequel la génistéine (un phytoestrogène) administrée par voie vaginale sous forme de gel pourrait atténuer les symptômes vaginaux et donner lieu à des améliorations cytomorphologiques chez les femmes ménopausées¹⁵. Les suppléments oraux d'actée à grappes noires¹⁶ et de dong quai¹⁷ ne permettent l'obtention d'aucun avantage thérapeutique mesurable par comparaison avec un placebo. Bien que le traitement à la vitamine D par voie orale (calcitriol, 0,5 µg/j) n'ait pas fourni un avantage quant aux symptômes au sein d'une petite cohorte de 60 femmes postménopausées, l'examen physique et cytologique a indiqué une atrophie moindre chez les utilisatrices (par comparaison avec les non-utilisatrices), ce qui semble indiquer que la supplémentation vitaminique confère peut-être un avantage objectif¹⁸. L'utilisation d'un gel polycarboophile (Replens; Columbia Laboratories, Boston, Massachusetts, É.-U.) pourrait atténuer la sécheresse vaginale et même améliorer l'élasticité des tissus; toutefois, la question de savoir si l'avantage subjectif ne constitue qu'une réaction placebo non durable au lubrifiant demeure trouble¹⁹. Fait important à souligner, on ne s'attendrait pas à ce que l'utilisation de lubrifiants ou d'un gel polycarboophile donne lieu à des améliorations quant à la cytomorphologie vaginale ou au pH, ou à une atténuation des symptômes affectant les voies urinaires inférieures qui sont associés à l'atrophie urogénitale (comme la dysurie et la miction impérieuse).

Traitement hormonal

Puisque le vieillissement urogénital est au moins en partie lié à la carence en œstrogènes, l'OT demeure la pierre angulaire du traitement efficace. Les œstrogènes améliorent l'irrigation sanguine des tissus urogénitaux, déclenchant ainsi une prolifération muqueuse et une lubrification normales, et restaurant une flore à prédominance lactobacillaire et donc un pH tissulaire acide. Bien que les œstrogènes puissent être administrés par voie générale (orale ou transdermique) ou locale (vaginale), cette dernière s'avère plus efficace tant au plan objectif que subjectif²⁰. Chez jusqu'à 40 % des femmes recevant un traitement général, les œstrogènes que contient ce dernier n'exercent pas un effet adéquat sur la muqueuse vaginale²¹.

Une méta-analyse exhaustive en est venue à la conclusion que l'OT (et, plus particulièrement, l'OT vaginale) est grandement efficace aux fins du soulagement des symptômes d'atrophie vaginale et du renversement des modifications cytomorphologiques atrophiques²². L'OT vaginale entraîne une baisse significative du risque d'IVU chez les femmes ménopausées^{23,24} et prolonge l'intervalle entre les infections²⁵. Son efficacité pour ce qui est de la prise en charge d'autres symptômes du vieillissement urogénital (dont l'incontinence par impériosité, la pollakiurie et la nycturie) est moins manifeste, peut-être en raison du fait que ces symptômes comptent une étiologie multifactorielle complexe qui est moins clairement liée à la carence en œstrogènes que l'atrophie vaginale.

À l'heure actuelle, de multiples modes d'administration d'œstrogènes par voie vaginale sont offerts au Canada, dont la crème d'OCE (crème vaginale Premarin; Pfizer Canada, Kirkland, Québec), un anneau libérant une faible dose d'œstradiol fabriqué à partir d'un élastomère de silicone (Estring; Pfizer) et un comprimé d'œstradiol micronisé (Vagifem 10; Novo Nordisk Canada, Mississauga, Ontario). Des équivalents génériques ne sont toujours pas disponibles. Tous ces modes d'administration comptent une efficacité qui est considérée comme étant équivalente²². Le mode privilégié peut varier d'une patiente à l'autre²⁶.

Les œstrogènes sont facilement absorbés par le vagin²⁷ et leurs effets généraux ne sont évités que lorsque la dose et la formulation sont contrôlées à cette fin. Lorsque l'on a recours à la voie vaginale, le renversement des modifications atrophiques ne nécessite que de très faibles doses; ainsi, l'absorption générale peut être limitée. Cela étant dit, le moment où la muqueuse vaginale atteint son atrophie maximale correspond également à celui où elle atteint sa perméabilité maximale; ainsi, une absorption générale mineure peut se produire au début du traitement, jusqu'à ce que la muqueuse gagne en maturité et qu'elle

devienne moins perméable. On a estimé que cet « effet de débordement » se manifestait de façon transitoire au cours des 7 à 14 premiers jours²⁸; la concentration sérique en estradiol revient par la suite à son niveau prétraitement et demeure faible dans le cadre de dosages menés en série sur une période de 12 semaines, ce qui laisse entendre que le traitement par voie vaginale ne donne pas lieu à une accumulation d'estradiol à long terme²⁹. L'« effet de débordement » peut être limité à moins de 24 heures (c.-à-d. après une seule dose initiale) lorsque l'on a recours à un comprimé vaginal à dose ultra-faible ne contenant que 10 µg d'estradiol, ce qui indique qu'une telle dose ne donne lieu qu'à une absorption générale minimale (et négligeable), sans que cela n'en affecte l'effet thérapeutique²⁹. De nombreuses études ayant porté sur les œstrogènes par voie vaginale (toutes formulations confondues) n'ont constaté aucun signe de prolifération endométriale après de 6 à 24 mois d'utilisation; ainsi, d'ordre général, la mise en œuvre concomitante d'un traitement faisant appel à un progestogène ou d'une surveillance endométriale n'est pas recommandée chez les femmes asymptomatiques (qui ne connaissent pas de saignements)^{22,30,31}. Après avoir mené leur étude cas-témoins en population générale auprès de 789 cas de cancer de l'endomètre, Weiderpass et coll.³² en sont venus à la conclusion que l'administration d'une OT de faible puissance par voie vaginale n'entraînait pas une hausse du risque d'hyperplasie endométriale au-delà de sa valeur populationnelle de départ.

Les conclusions en ce qui a trait à l'utilisation d'une OT vaginale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ne sont pas aussi manifestes. Un essai récent a recommandé la prudence en ce qui concerne l'utilisation quotidienne de Vagifem 25 (chaque comprimé fournissant 25 µg d'estradiol) chez des survivantes du cancer du sein recevant des IA de façon concomitante; les auteurs de cet essai ont en effet constaté une hausse significative des taux sériques d'estradiol après 14 jours de traitement³³. Toutefois, cet essai ne portait que sur sept femmes, une variabilité intersujets y a été constatée pour ce qui est des dosages radio-immunologiques visant l'estradiol et les mesures n'ont été menées que pendant deux semaines (pendant l'intervalle de l'« effet de débordement »); ainsi, il est impossible de tirer des conclusions de portée générale de cet essai. Qui plus est, aucune modification des taux de FSH et de LH n'a été constatée chez les participantes à cet essai. La nouvelle posologie utilisée pour ce produit ne fait appel qu'à 10 µg par comprimé; ainsi, on ne s'attend qu'à une absorption négligeable.

Deux études de cohorte de grande envergure n'ont constaté aucune différence pour ce qui est de l'issue du cancer du

sein chez les femmes qui choisissent de recevoir une OT vaginale. Dew et coll.³⁴ ont effectué le suivi de 1 472 femmes atteintes du cancer du sein, 69 desquelles (4,7 %) utilisaient une OT vaginale. À la suite de la neutralisation de l'effet des facteurs qui affectent le pronostic du cancer du sein, les participantes qui utilisaient une OT vaginale étaient exposées à un risque relatif de récurrence de la maladie moins élevé que les non-utilisatrices (RRI, 0,57; IC à 95 %, 0,20 - 1,58, P = 0,28). Le Ray et coll.³⁵ ont effectué le suivi d'une cohorte de 13 479 femmes atteintes du cancer du sein; la plupart d'entre elles (10 806) recevaient du tamoxifène, tandis que les autres (2 673) recevaient des IA. L'utilisation d'œstrogènes par voie vaginale n'a été signalée que chez 271 femmes. Le suivi a été d'une durée moyenne de 3,5 ans. Tout comme dans le cas de l'étude précédente, l'OT vaginale n'a pas été associée à une hausse du risque de récurrence du cancer (RR, 0,78; IC à 95 %, 0,48 - 1,25); toutefois, cette conclusion ne concernait que les participantes traitées au tamoxifène, puisque aucune récurrence n'a été constatée chez les participantes utilisant des IA. Bien que ces données de cohorte soient rassurantes, ces deux études ont été limitées par la courte durée du suivi mené. Jusqu'à ce que nous disposions de meilleures données à long terme, il serait prudent d'éviter d'avoir recours à quelque OT vaginale que ce soit chez les patientes utilisant des IA, lorsque l'objectif du traitement est une absence absolue d'œstrogènes au niveau général³⁶.

Certains ont avancé qu'une crème de testostérone pourrait être utilisée chez les femmes qui prennent des IA³⁷; toutefois, les données sur l'efficacité et l'innocuité dont nous disposons à cet égard sont très limitées, et des préoccupations quant à l'aromatisation de la testostérone en œstrogènes chez ces femmes persistent³⁸. Bien que le tamoxifène et le raloxifène (tous deux des MSRO) exercent un effet neutre sur les tissus vulvovaginaux³⁹, il a été démontré que deux MSRO novateurs (ospémifène⁴⁰ et lasofoxifène⁴¹) agissaient à titre d'agonistes au sein des tissus vaginaux et qu'ils pourraient donc constituer des options thérapeutiques utiles; toutefois, l'utilisation clinique de ces deux MSRO n'a pas encore été approuvée.

La DHEA est un androgène qui compte cependant une activité œstrogénique à la suite d'une conversion périphérique; ainsi, son utilisation dans la prise en charge de l'atrophie vaginale ménopausique a été proposée. Il a été démontré que l'utilisation intravaginale de DHEA améliorait les constatations cytologiques vaginales et qu'elle abaissait le pH vaginal sans accroître les taux de base d'estradiol sérique⁴². Les données limitées dont nous disposons semblent indiquer que la fonction sexuelle (en ce qui concerne, à tout le moins, la libido / l'intérêt sexuel,

l'excitation et l'orgasme) pourrait également être améliorée par l'utilisation d'un traitement vaginal au DHEA⁴³.

INCONTINENCE URINAIRE

Des études épidémiologiques ont signalé que la prévalence de l'incontinence urinaire variait grandement (de 14,1 % à 68,8 %) chez les femmes et qu'elle augmentait avec l'âge⁴⁴. Les coûts de l'incontinence urinaire sont énormes, non seulement pour ce qui est de la perte de liberté personnelle et de la diminution de la qualité de vie, mais également au chapitre des dépenses visant l'obtention des produits hygiéniques nécessaires à la prise en charge des fuites accidentelles⁴⁵.

On suppose depuis longtemps que la perte d'œstrogènes favorise l'incontinence urinaire. Parmi les multiples arguments en ce sens qui sont plausibles sur le plan biologique, on trouve l'atténuation de l'irrigation sanguine des tissus urétraux (causant la fibrose du sphincter et une perte de résistance) et l'amincissement de la muqueuse urétrale (lequel compromet la capacité de l'urètre de former un joint muqueux de continence par coaptation). En ayant recours à l'imagerie Doppler, Jarmy-Di Bella et coll.⁴⁶ ont constaté que l'utilisation d'une HT générale (non compensée ou combinée) pendant trois mois entraînait la hausse du nombre de vaisseaux périurétraux et améliorait la circulation sanguine. D'une façon qui rappelle celle qui est mise en cause dans l'atrophie du vagin, on s'attendrait à ce que la fibrose du muscle vésical attribuable à la privation en œstrogènes abaisse la capacité fonctionnelle et favorise la miction impérieuse et/ou l'incontinence par impériosité et la dysurie. On s'attendrait donc également à ce que l'OT favorise la continence urinaire chez les femmes ménopausées. Parmi les données cliniques qui soutiennent une telle hypothèse, on trouve la constatation du fait que l'utilisation d'un anneau vaginal à libération d'estradiol et l'administration d'oxybutynine par voie orale permettent une amélioration subjective et une réduction similaires de la fréquence mictionnelle chez les femmes ménopausées qui présentent une incontinence par impériosité⁴⁷.

Fait surprenant, les recherches menées à ce jour ne sont toutefois pas parvenues à identifier quelque avantage mesurable que ce soit qui pourrait être attribuable à l'utilisation d'une OT générale pour contrer l'incontinence à l'effort; au contraire, ces recherches ont peut-être même constaté qu'un tel traitement pouvait être nuisible. Au cours de la 4^e *International Consultation on Incontinence*, une cote D a été octroyée aux œstrogènes, ce qui indiquait qu'aucune recommandation n'était possible en ce qui concerne l'utilisation d'œstrogènes contre l'incontinence

à l'effort, et ce, en raison du caractère contradictoire et inadéquat des données probantes⁴⁸. Dans le cadre de l'essai HERS, l'analyse secondaire n'a indiqué aucune différence en matière de pollakiurie ou de nycturie entre les groupes de traitement⁴⁹. La plus récente mise à jour (2013) de la méta-analyse Cochrane⁵⁰ peut peut-être nous permettre de tirer les conclusions les plus générales. Trente-quatre essais ayant collectivement porté sur 19 676 femmes incontinentes, 9 599 desquelles ont reçu une OT (toutes formes confondues), y ont été analysés. Chez les femmes qui ont été traitées au moyen d'hormones, 1 464 ont reçu une OT vaginale. Dans le cadre de ces essais, les tailles d'échantillon se situaient entre 16 et 16 117 femmes, et une vaste hétérogénéité était constatée en ce qui concerne le type, la dose et la durée de l'HT, ainsi qu'en ce qui concerne la durée du suivi, ce qui a limité la robustesse des conclusions. Seuls six essais ont évalué l'effet de l'OT générale (exclusivement par voie orale) sur l'incontinence et, parmi ceux-ci, on trouvait le grand sous-groupe tiré de l'essai WHI (lequel a notamment tiré ses conclusions à l'égard de l'incontinence urinaire seulement à partir d'une analyse secondaire). De façon globale, l'OT générale a aggravé l'incontinence urinaire par comparaison avec un placebo (RR, 1,32; IC à 95 %, 1,17 - 1,48). Toutes les femmes traitées avaient subi une hystérectomie et cela a peut-être agi à titre de facteur confusionnel. Toutefois, même chez les participantes à l'étude dont l'utérus était intact et qui ont reçu un TOP, un risque accru d'incontinence a été constaté (RR, 1,11; IC à 95 %, 1,04 - 1,18), ce qui semble indiquer que l'effet constaté du traitement dans les deux branches de l'essai était associé aux hormones. Fait intéressant, contrairement à ce qu'elle a constaté pour ce qui est de l'OT générale, la même revue systématique Cochrane a identifié de modestes données indiquant que l'OT vaginale permettait d'atténuer l'incontinence (par comparaison avec un placebo [RR, 0,74; IC à 95 %, 0,64 - 0,86]), d'atténuer nettement la pollakiurie et la miction impérieuse, et de réduire considérablement le nombre de mictions quotidiennes.

Il devient de plus en plus évident que l'OT générale n'a aucun rôle réel à jouer dans la prise en charge de l'incontinence urinaire ménopausique, tandis que l'OT vaginale (laquelle entraîne l'obtention de taux tissulaires plus élevés d'hormones au sein du tractus urogénital) pourrait offrir un certain avantage mesurable. La tenue d'autres recherches s'avère requise pour définir avec précision la valeur de l'OT vaginale contre l'incontinence, et ce, bien que les données collectives accumulées à ce jour semblent indiquer que l'OT vaginale s'avère avantageuse, particulièrement en ce qui concerne l'incontinence par impériosité.

Il semble que si la privation en œstrogènes joue en effet un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de l'incontinence urinaire, ce rôle est susceptible d'être beaucoup moins important que celui d'autres facteurs de risque. Botlero et coll.⁵¹ ont mené un sondage auprès de 500 femmes résidant dans la communauté, pour ensuite utiliser une analyse par régression logistique afin de déterminer les facteurs de risque de l'apparition d'une incontinence urinaire. Pour ce qui est de l'incontinence à l'effort, les seules associations significatives ont été avec l'obésité ($P < 0,001$) et la parité ($P = 0,019$) et, ce qui est important, aucune association n'a été constatée avec l'état ménopausique, même après avoir neutralisé l'effet de l'utilisation d'une OT générale. Pour ce qui est de l'incontinence par impériosité, la seule association en matière de risque a été avec le vieillissement ($P = 0,002$); certains pourraient faire valoir que la ménopause est intégrée au vieillissement dans un tel cas, mais l'analyse n'a pas permis de déterminer que la ménopause constituait en elle-même un facteur de risque indépendant en ce qui concerne l'incontinence par impériosité. Pour ce qui est de l'incontinence mixte (à l'effort et par impériosité), l'obésité a une fois de plus été identifiée comme étant un facteur de risque significatif, tout comme l'hystérectomie ($P = 0,021$); la ménopause ne figurait pas parmi ces facteurs de risque. D'autres données étoffent ce résultat : par exemple, dans le cadre d'une analyse longitudinale⁵² menée auprès d'Américaines âgées de 42 à 52 ans pendant six ans (toutes continentales au départ), la ménopause n'a été associée de façon indépendante qu'à une incontinence urinaire mensuelle (et non hebdomadaire); d'autres facteurs (dont l'aggravation de l'anxiété, un IMC élevé au départ, le gain pondéral et le diabète d'apparition nouvelle) ont été associés à une incontinence plus fréquente (hebdomadaire). Plus particulièrement, l'IMC élevé et le gain pondéral ont été associés à une incontinence à l'effort d'apparition nouvelle, tandis que l'aggravation de l'anxiété a été associée à une incontinence par impériosité d'apparition nouvelle. L'apparition du diabète a été associée de façon particulière à une hausse d'environ 50 % du RRI pour ce qui est de l'apparition de quelque incontinence que ce soit.

Comme de multiples auteurs l'ont noté, la morphologie corporelle constitue manifestement un facteur de risque important en ce qui concerne l'incontinence urinaire. Chez les femmes obèses (IMC moyen au départ : 38,3 kg/m²), une baisse de l'IMC d'aussi peu que 5 % peut se traduire en une atténuation subjective significative de la fuite d'urine⁵³. L'effet de l'IMC et du gain pondéral a été évalué chez 30 000 femmes présentant une incontinence urinaire d'apparition nouvelle dans le cadre de l'étude *Nurses' Health Study II*⁵⁴. L'IMC s'est révélé être directement proportionnel à la probabilité de voir apparaître une incontinence (P pour

ce qui est de la tendance $< 0,001$). Le RC de l'apparition d'une incontinence au moins mensuelle était de 2,11 (IC à 95 %, 1,84 - 2,42) chez les femmes présentant un IMC de 35 kg/m² ou plus, par comparaison avec les femmes minces (celles dont l'IMC se situait entre 21 et 22,9 kg/m²). Les hausses étaient semblables pour tous les types d'incontinence. La probabilité de voir apparaître une incontinence était également directement proportionnelle au gain pondéral chez l'adulte (P en ce qui concerne la tendance $< 0,001$) : le RC de l'apparition d'une incontinence au moins hebdomadaire était de 1,44 (IC à 95 %, 1,05 - 1,97), chez les femmes qui avaient gagné de 5,1 à 10 kg depuis le début de leur vie adulte, et de 4,04 (IC à 95 %, 2,93 - 5,56), chez les femmes qui avaient gagné plus de 30 kg, par comparaison avec les femmes qui avaient maintenu leur poids (plus ou moins 2 kg).

En plus de la perte de poids, on trouve, parmi les options quant à la prise en charge de l'incontinence à l'effort, la physiothérapie (y compris les exercices visant le plancher pelvien [Kegel]) avec ou sans rétroaction biologique, l'utilisation de poids vaginaux en forme de cônes et l'électrostimulation fonctionnelle⁵⁵. Bien que les taux de réaction objective varient, une amélioration et une guérison ont été signalées chez pas moins de 60 % des femmes, trois mois après la fin du traitement^{56,57}.

Pour assurer la réussite du traitement, il est impératif de pouvoir compter sur la motivation de la patiente et sur du personnel spécialisé dévoué. Plusieurs dispositifs anti-incontinences (dont les pessaires de soutien vaginaux) ont été utilisés pour la prise en charge de l'incontinence à l'effort. Ces dispositifs permettent une réussite modérée chez des patientes ayant fait l'objet d'une sélection ciblée; toutefois, le taux d'observance à long terme est décourageant⁵⁸. Farrell et coll.⁵⁹ ont signalé, chez 59 femmes (sur 100) présentant une incontinence urinaire avec ou sans prolapsus, une guérison ou une amélioration à 11 mois (en moyenne) à la suite de l'ajustement initial du pessaire, ce qui souligne l'utilité que peuvent présenter ces dispositifs. L'atrophie vaginale devrait être prise en charge au moyen d'une OT vaginale, avant l'ajustement initial du pessaire et pendant son utilisation continue, en vue de prévenir des complications telles que l'ulcération ou l'infection des muqueuses. La tenue d'une discussion au sujet des options chirurgicales pour ce qui est de l'incontinence à l'effort dépasse le cadre de la présente directive clinique.

Plus souvent qu'autrement, l'incontinence par impériosité est signalée conjointement avec une constellation d'autres symptômes, dont la miction impérieuse, la pollakiurie et la nycturie (le tout étant collectivement connu sous le nom de syndrome de la vessie hyperactive). Bien que

l'OT vaginale puisse avoir un rôle à jouer dans la prise en charge de ce syndrome, les agents anticholinergiques (plus particulièrement les agents antimuscariniques) constituent la pierre angulaire de la pharmacothérapie visant ce dernier. Des données objectives quant à leur efficacité sont tirées d'essais pharmaceutiques randomisés à court terme de phase III. Une revue systématique Cochrane⁶⁰ ayant porté sur cinq des six agents antimuscariniques offerts sur le marché canadien en est venue à la conclusion que ces médicaments mènent à des atténuations des symptômes significatives sur le plan statistique et comparativement équivalentes. Le nombre de sujets à traiter pour l'obtention d'une amélioration clinique ou d'une guérison était de 7. En moyenne, les patients prenant des antimuscariniques connaissaient quatre épisodes de fuite de moins et cinq mictions de moins par semaine, par comparaison avec les patientes prenant un placebo.

Les protocoles de prise en charge comportementale (rééducation vésicale) et l'électrostimulation fonctionnelle constituent également des moyens statistiquement efficaces d'assurer la prise en charge du syndrome de la vessie hyperactive⁶¹. De façon globale, l'incontinence par impériosité peut être prise en charge au moyen de la rééducation vésicale, de l'électrostimulation fonctionnelle ou d'un traitement antimuscarinique : une revue systématique Cochrane de 2006⁶² ayant porté sur 1 770 participantes dans le cadre de 13 essais n'a pas été en mesure de distinguer ces traitements les uns des autres en fonction de leur efficacité. La mise en œuvre d'un traitement combiné (c.-à-d. la prise en charge comportementale et le traitement antimuscarinique) ne compte pas un avantage manifeste, par comparaison avec la mise en œuvre d'un seul traitement⁶³.

INFECTIION DES VOIES URINAIRES

La mise en œuvre d'une OT générale entraîne une baisse significative du pH vaginal, mais non de l'incidence de l'IVU récurrente, chez les femmes ménopausées. Tout comme dans le cas de l'incontinence urinaire, l'OT vaginale pourrait, toutefois, offrir un certain avantage clinique. Raz et Stamm²³ ont mené un essai comparatif avec placebo à double insu comparant une crème vaginale d'estriol de faible puissance à un placebo au sein d'une cohorte de 93 femmes présentant une IVU récurrente. Ils ont constaté une baisse spectaculaire de l'incidence de l'IVU au sein du groupe « traitement » (0,5 épisodes par année), par comparaison avec la branche placebo (5,9 épisodes par année). Une baisse significative du pH vaginal et la réapparition de lactobacilles ont été constatées chez les utilisatrices d'estriol. Dans le cadre d'une autre étude, 45 % des femmes utilisant un anneau d'estradiol sont

demeurées exemptes d'infection pendant 36 semaines, par comparaison avec 20 % des utilisatrices d'un anneau placebo²⁵. Toutefois, il existe des résultats contradictoires. Il a été démontré que l'utilisation d'un traitement vaginal à l'estriol était moins efficace que celle d'un traitement antibiotique par voie orale (nitrofurantoïne) pour ce qui est de la prévention de la bactériurie chez les femmes ménopausées²³. Aucune différence en matière de fréquence de l'IVU n'a été constatée au sein des cohortes HERS qui utilisaient une HT, par comparaison avec les cohortes qui utilisaient un placebo; une analyse multivariée a identifié d'autres facteurs de risque significatifs, dont le diabète, la mauvaise santé et l'incontinence par impériosité⁴⁶. La littérature soutenant l'efficacité de l'OT vaginale aux fins de la prévention de l'IVU récurrente pendant la ménopause n'est manifestement pas robuste; quoi qu'il en soit, il est pratiquement certain que l'OT vaginale peut, dans le cadre de la promotion de la santé urogénitale, jouer un rôle préventif au moins mineur pour ce qui est de l'atténuation de la probabilité d'infection.

Recommandations

1. La crème d'œstrogènes conjugués, l'anneau intravaginal d'estradiol à libération prolongée ou les comprimés vaginaux d'estradiol sont recommandés à titre de traitement efficace contre l'atrophie vaginale. (I-A)
2. La mise en œuvre systématique d'une cothérapie au moyen d'un progestatif n'est pas requise pour la protection de l'endomètre chez les femmes qui prennent une œstrogénothérapie par voie vaginale selon une posologie adéquate. (III-C)
3. Les lubrifiants vaginaux peuvent être recommandés pour l'atténuation subjective des symptômes de la dyspareunie. (II-2B)
4. Puisque l'absorption générale des œstrogènes administrés par voie vaginale est minimale, leur utilisation n'est pas contre-indiquée chez les femmes qui présentent des contre-indications à l'œstrogénothérapie générale, y compris la manifestation récente d'un accident vasculaire cérébral et d'une maladie thromboembolique. (III-C) Toutefois, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données suffisantes pour en recommander l'utilisation chez des femmes atteintes du cancer du sein qui reçoivent des inhibiteurs de l'aromatase (lorsque l'objectif du traitement adjuvant est une absence complète d'œstrogènes au niveau tissulaire). Leur utilisation dans de telles circonstances se doit d'être dictée par des préoccupations quant à la qualité de vie, à la suite d'une discussion au sujet des risques possibles. (III-C)

5. L'œstrogénothérapie générale ne devrait pas être recommandée pour la prise en charge de l'incontinence urinaire postménopausique par impériosité ou à l'effort, compte tenu de l'absence de données probantes en indiquant l'efficacité au plan thérapeutique. (I-A) Une œstrogénothérapie vaginale pourrait toutefois être recommandée, particulièrement aux fins de la prise en charge de l'incontinence par impériosité. (II-1A)
6. Dans le cadre de la prise en charge de l'incontinence à l'effort, les femmes devraient être incitées à faire l'essai d'options non chirurgicales, telles que la perte de poids (chez les femmes obèses). (I-A) La physiothérapie du plancher pelvien (avec ou sans rétroaction biologique), (II-1B) l'utilisation de poids vaginaux en forme de cônes, (II-2B) l'électrostimulation fonctionnelle (I-B) et/ou l'utilisation de pessaires intravaginaux (II-2B) peuvent également être recommandées.
7. La modification comportementale, (II-2B) l'électrostimulation fonctionnelle (II-1B) et le traitement antimuscarinique (I-A) sont recommandés pour la prise en charge de l'incontinence urinaire par impériosité.
8. L'œstrogénothérapie par voie vaginale peut être recommandée pour la prévention des infections récurrentes des voies urinaires chez les femmes postménopausées. (I-B)

RÉFÉRENCES

1. Oriba HA, Maibach HI. Vulvar transepidermal water loss (TEWL) decay curves. Effect of occlusion, delipidation, and age. *Acta Derm Venereol* 1989;69:461–5.
2. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:257–60.
3. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292–303.
4. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351–8.
5. Kalogeraki A, Tamiolakis D, Relakis K, Karvelas K, Froudarakis G, Hassan E, et al. Cigarette smoking and vaginal atrophy in postmenopausal women. *In Vivo* 1996;10:597–600.
6. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belinet TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054–64.
7. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortman O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1397–1402. Epub : Le 3 janvier 2012.
8. Baumgart J, Nilsson K, Stravreus-Evers A, Kask K, Villman K, Lindman H, et al. Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:26.e1–7. Epub : Le 14 octobre 2010.
9. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996;24:31–6.
10. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1669–80. Epub 2008 Jun 2.
11. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views and attitudes (VIVA) — results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44.
12. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178–80.
13. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259–63.
14. Nikander E, Rutanen EM, Neiminen P, Wahlstrom T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;83:137–42.
15. Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, Costa G, Iemmo R, Pizzimenti G, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Obstet Gynecol* 2011;283:1319–23. Epub : Le 25 juin 2010.
16. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007244.
17. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68:981–6.
18. Yildirim B, Kaleli B, Duzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49:334–7.
19. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Panuccio E, Migliardi M, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:404–12.
20. Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormone and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7.
21. Johnston SL, Farrell SA; comité mixte de la SOGC-pratique clinique-gynécologie et urogynécologie. Dépistage et prise en charge de l'atrophie vaginale. Directive clinique de la SOGC, n° 145, mai 2004. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503–8.
22. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4)CD001500.pub2.
23. Raz R, Stamm W. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
24. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis* 2001;183(Suppl 1):74–6.
25. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072–9.

26. Ayton R, Darling G, Murkies A, Farrell E, Weisberg E, Selinus I, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:351–8.
27. Rigg LA, Milanés B, Villanueva B, Yen SS. Efficacy of intravaginal and intranasal administration of micronized estradiol-17beta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;45:1261–4.
28. Pschera H, Hjerpe A, Carlstrom K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 beta and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:204–7.
29. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219–227.
30. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17-β-estradiol vaginal tablets versus conjugated equine estrogen cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156–61.
31. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991;14:23–31.
32. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case–control study. *Lancet* 1999;353:1824–8.
33. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584–7.
34. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45–52.
35. Le Ray I, Dell’Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case–control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603–9. Epub : Le 19 août 2012.
36. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):355–69.
37. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011;16:424–31. Epub : Le 8 mars 2011.
38. Derzko C, Elliot S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 2007;14 (Suppl 1):S20–40.
39. Shelley W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:163–81.
40. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA; Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013;20:418–27.
41. Goldstein SR, Cummings SR, Eastell R, Ensrud K, Tan O, Bradshaw K, et al. Vaginal effects of lasofoxifene: 3-year results from the PEARL Trial. *Menopause* 2008;15:1228–9.
42. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, et al. Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;111:178–94. Epub : Le 12 juin 2008.
43. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. High internal consistency and efficiency of intravaginal DHEA for vaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:524–32.
44. Cerruto MA, D’Elia C, Aloisi A, Fabrello M, Artibani W. Prevalence, incidence and obstetric factors’ impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review. *Urol Int* 2013;90:1–9. Epub : Le 3 août 2012.
45. Subak LL, Brown JS, Kraus SR, Brubaker L, Lin F, Richter HE, et al; Diagnostic Aspects of Incontinence Study Group. The “costs” of urinary incontinence for women. *Obstet Gynecol* 2006;107:908–16.
46. Jarmy-Di Bella ZI, Girao MJ, Di Bella V, Sartori MG, Szejnfeld J, Baracat EC, et al. Hormonal influences on periurethral vessels in postmenopausal incontinent women using Doppler velocimetry analysis. *Maturitas* 2007;56:297–302.
47. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR Jr. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962–6.
48. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2010;29:213–40.
49. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001;98:1045–52.
50. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
51. Botlero R, Davis SR, Urquhart DM, Shortreed S, Bell RJ. Age-specific prevalence of, and factors associated with, different types of urinary incontinence in community-dwelling Australian women assessed with a validated questionnaire. *Maturitas* 2009;62:134–9. Epub : Le 31 janvier 2009.
52. Waetjen LE, Ye J, Feng WY, Johnson WO, Greendale GA, Sampselle CM, et al; Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2009;114:989–98.
53. Subak LL, Johnson C, Whitcomb E, Boban D, Saxton J, Brown JS. Does weight loss improve incontinence in moderately obese women? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;13:40–3.
54. Townsend MK, Danforth KN, Rosner B, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Body mass index, weight gain, and incident urinary incontinence in middle-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):346–53.
55. Johnston S. Préoccupations d’ordre urogénital. Dans : Conférence canadienne de consensus sur la ménopause, mise à jour 2006. Directive clinique de la SOGC, n° 171, février 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:S39–50.
56. Peattie AB, Plevnik S, Stanton SL. Vaginal cones: a conservative method of treating genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1049–53.
57. Sand PK, Richardson DA, Staskin DR, Swift SE, Appell RA, Whitmore KE, et al. Pelvic floor electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence: a multicenter, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:72–9.

58. Donnelly MJ, Powell-Morgan S, Olsen AL, Nygaard IE. Vaginal pessaries for the management of stress and mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;15:302–7.
59. Farrell SA, Singh B, Aldakhil L. Continence pessaries in the management of urinary incontinence in women. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:113–17.
60. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003781.
61. Robert M, Ross S; comité d'urogynécologie de la SOGC. Prise en charge conservatrice de l'incontinence urinaire. Directive clinique de la SOGC, n° 186, décembre 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:1113–8.
62. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003193.
63. Geoffrion R. Traitements visant la vessie hyperactive : Accent sur la pharmacothérapie. Directive clinique de la SOGC, n° 283, novembre 2012. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:1092–1101.

Agents thérapeutiques d'ordonnance

En novembre 1929, des cliniciens de l'Hôpital général de Montréal ont entamé le premier essai clinique portant sur l'emmenin, une « hormone stimulant les ovaires » tirée du placenta humain et administrée par voie orale¹. L'emmenin a subséquemment été tiré de l'urine de femmes enceintes; toutefois, la faiblesse des quantités ainsi recueillies a mené à la recherche d'une autre source de composés comptant une activité œstrogénique. On s'est alors tourné vers l'urine excrétée par des étalons, mais ces derniers avaient la fâcheuse et persistante habitude de renverser les seaux de collecte en ruant. Par la suite, on a constaté que l'urine des juments gravides constituait une source abondante d'un produit comptant une forte activité œstrogénique que l'on a plus tard nommé « œstrogènes conjugués équins »². Le produit commercial d'OCE connu sous le nom de Premarin a d'abord été mis en marché à titre d'agent œstrogénique oral en 1939; il a été lancé sur le marché canadien en 1941 et sur le marché américain, en 1942². Ce produit utilisé pour la prise en charge des symptômes ménopausiques n'a, depuis, jamais cessé d'être offert sur le marché.

La conception d'autres composés œstrogéniques nous a fourni des solutions de rechange pour la prise en charge des symptômes ménopausiques, dont des formes de traitement par voie orale, transdermique, vaginale, sous-cutanée et intramusculaire. Chacune de ces options compte des avantages et des désavantages qui lui sont propres; aucune d'entre elles ne convient à toutes les femmes dans toutes les situations.

Entre la mise en marché du Premarin et les années 1970, une « œstrogénothérapie substitutive » (ne comptant que des œstrogènes) a, dans la plupart des cas, été offerte aux femmes postménopausées aux fins de l'atténuation des SVM, de la vaginite atrophique et de l'ostéoporose. À la fin des années 1970, le lien entre l'OT non compensée et le carcinome et l'hyperplasie de l'endomètre est devenu manifeste, et l'utilisation d'une « hormonothérapie substitutive » (y compris l'utilisation cyclique ou continue d'un progestatif, conjointement avec celle d'une OT, en vue de réduire le risque d'hyperplasie endométriale) est alors devenue la norme au plan clinique³. Après 2000, le terme « hormonothérapie substitutive » a graduellement été

remplacé par le terme « hormonothérapie ménopausique » pour contrer la perception voulant que l'administration de ce traitement aux femmes postménopausées ait pour but de restaurer les niveaux préménopausiques de l'activité hormonale⁴.

Une hausse de l'intérêt envers les traitements non hormonaux visant les symptômes ménopausiques (et plus particulièrement les SVM)⁵ a été constatée dans la foulée des préoccupations grandissantes à l'égard de l'innocuité de l'HT chez les femmes ménopausées. Quoi qu'il en soit, l'OT (avec ou sans progestatif) demeure le traitement le plus efficace pour contrer les SVM associés à la ménopause⁵. Chez les femmes postménopausées, le recours à l'HT n'est dorénavant considéré indiqué que pour la prise en charge des symptômes associés à la ménopause; son utilisation n'est plus indiquée lorsque l'on cherche principalement à atténuer le risque de maladie ou à prévenir cette dernière.

Toutes les femmes devraient être avisées des événements indésirables et des avantages potentiels qui sont associés à chacune des options de traitement qu'elles envisagent. Les professionnels de la santé ont la responsabilité de leur procurer les tout derniers renseignements sur le sujet.

ŒSTROGÈNES

Aux fins de la différenciation des œstrogènes, on a souvent recours aux termes « naturels » et « synthétiques »; toutefois, cette terminologie peut s'avérer déroutante ou trompeuse. Bien que certains aient utilisé le terme « naturel » pour désigner la source de la préparation (p. ex. végétale ou animale), d'autres l'ont utilisé pour en désigner la structure chimique (p. ex. identique à celle des œstrogènes humains). Néanmoins, les seuls œstrogènes vraiment « naturels » sont ceux qui sont produits et sécrétés par le corps d'une femme (p. ex. estrone, estradiol et estriol). Le déterminant crucial de l'utilité d'une préparation d'œstrogènes n'est pas l'origine de celle-ci, mais bien son efficacité biologique.

Le terme « bio-identique » est souvent utilisé de concert avec le terme « naturel » par les pharmacies galéniques pour décrire différents œstrogènes; ces pharmacies cherchent ainsi à laisser sous-entendre que de telles préparations sont

Tableau 6.1 Préparations d'œstrogènes

Œstrogènes	Appellation commerciale	Doses	Commentaires
Voie orale, mg			
Œstrogènes conjugués	Premarin	0,3, 0,625, 1,25	
	CES	0,3, 0,625, 0,9, 1,25	
	Congest	0,3, 0,625, 0,9, 1,25, 2,5	
	PMS-conjugated estrogens	0,3, 0,625, 0,9, 1,25	
17β-estradiol (micronisé)	Estrace	0,5, 1,0, 2,0	
Œstrogènes estérifiés	Estragyn	0,3, 0,625	
Voie transdermique			
Deux fois par semaine 17β-estradiol, µg	Estradiol Derm	50, 75, 100	
	Oesclim	25, 50	
	Estradot	25, 37,5, 50, 75, 100	
Hebdomadaire 17β-estradiol, µg	Climara	25, 50, 75, 100	
Quotidien 17β-estradiol, %	Estrogel (gel topique)	0,06	Sachets contiennent 0,25, 0,5 ou 1,0 g
	Divigel (gel topique)	0,1	
Voie vaginale			
Œstrogènes conjugués 17β-estradiol	Premarin (crème)	0,625 mg/g	0,5-2,0 g/j
	Estring (anneau d'élastomère de silicone)	2,0 mg/anneau	
	Vagifem (comprimé vaginal)	10 µg	
			Posologie initiale : 1 comprimé /j pendant 2 sem. Posologie d'entretien : 1 comprimé deux fois par sem., à 3 ou 4 j d'intervalle
Estrone	Estragyn (crème)	0,1 %	
Voie intraveineuse			
Œstrogènes conjugués	Premarin	25 mg	
Valérate d'estradiol	PMS-estradiol valerate	10 mg/ml	

plus sûres et plus efficaces que les œstrogènes « artificiels » ou « synthétiques »⁶. Toutefois, toutes les préparations d'œstrogènes utilisées à des fins thérapeutiques, peu importe leur source ou leur structure, doivent avoir été soumises à un processus d'extraction et de stabilisation chimiques. De ce point de vue, toutes les formes d'œstrogènes utilisées à des fins thérapeutiques sont donc « synthétiques ».

Le 17β-estradiol est l'œstrogène d'origine naturelle le plus puissant, suivi de l'estrone et de l'estriol⁷.

L'estrone et l'estradiol ne sont pas facilement absorbés par le tractus gastro-intestinal. Une conversion rapide de l'estradiol en estrone se produit dans la muqueuse intestinale. Le métabolisme et la conjugaison se poursuivent dans le foie, entraînant la glucuronidation de jusqu'à 30 % de la dose orale initiale au cours du « premier passage » hépatique; l'excrétion urinaire et biliaire s'effectue rapidement. Pour en améliorer la biodisponibilité orale et en prévenir la dégradation, les œstrogènes peuvent être micronisés : les très petites particules ainsi créées entraînent

un accroissement de la surface d'absorption, ce qui accélère cette dernière. Toutefois, en raison du métabolisme de premier passage, seule une faible fraction de la dose orale d'estradiol (moins de 5 %) ne devient disponible sous forme d'estradiol inchangé dans la circulation⁷.

Les œstrogènes peuvent également être conjugués et administrés sous forme de sulfates de sodium, ou encore être stabilisés par l'ajout de pipérazine ou d'un groupe ester; l'ajout du substituant éthinyl (éthinyloestradiol) inhibe le métabolisme de premier passage et entraîne donc une augmentation de la puissance⁸. Les préparations d'œstrogènes utilisées au Canada aux fins de l'HTT apparaissent au Tableau 6.1.

En raison de l'effet de premier passage, l'administration d'œstrogènes par voie orale est associée à des hausses rapides des taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) et de triglycérides, alors que l'administration d'une OT par voie transdermique engendre un effet moindre sur le profil lipoprotéinique⁸. En théorie, l'œstrogénothérapie transdermique devrait engendrer moins d'effets sur les

facteurs de coagulation et être donc moins portée à donner lieu à une thrombose veineuse; bien qu'une méta-analyse ait confirmé la présence d'un risque moindre de TEV dans le cas de l'OT transdermique (par comparaison avec l'OT orale), le nombre de femmes étudiées à ce jour est relativement faible⁹.

Le tabagisme accroît la clairance des œstrogènes dans le foie. Des concentrations sériques d'estrone et d'estradiol bien moindres ont été constatées chez les fumeuses, par comparaison avec les non-fumeuses, à la suite de l'administration d'œstrogènes par voie orale; par conséquent, on constate donc chez les fumeuses une réduction de l'effet du traitement sur les taux lipidiques et le contenu minéral osseux. Toutefois, aucune différence en matière de concentrations sériques d'œstrogènes n'a été constatée entre les fumeuses et les non-fumeuses à la suite du traitement par voie transdermique¹⁰.

Les œstrogènes conjugués sont un mélange d'œstrogènes qui peuvent être produits de façon chimique ou dérivés de sources végétales ou animales. Le Premarin contient des quantités définies de 10 œstrogènes bioactifs. D'autres préparations d'œstrogènes conjugués mises en marché au Canada sont d'origine végétale et contiennent moins d'œstrogènes bioactifs. Il a été démontré qu'elles n'étaient pas équivalentes au Premarin sur le plan pharmaceutique ou biologique¹¹; ainsi, les effets associés à l'utilisation d'OCE dans le cadre d'essais cliniques ne devraient pas être attribués de façon inconditionnelle aux autres œstrogènes conjugués. Les OCE sont offerts sous forme de préparations orales, vaginales et injectables (Tableau 6.1).

L'estradiol peut être administré par voie orale, transdermique, intraveineuse (pour une utilisation générale) ou vaginale (pour une utilisation locale). Pour être adéquatement absorbé par voie orale, l'estradiol doit être micronisé. Une fois absorbé, l'estradiol est principalement converti en estrone; en revanche, l'administration par voie transdermique évite le métabolisme hépatique de « premier passage », ce qui permet l'obtention de concentrations soutenues d'estradiol⁸. Au Canada, les dispositifs d'administration transdermique prennent exclusivement la forme de timbres matriciels, lesquels contiennent une matrice adhésive dans laquelle l'estradiol est dissous. Selon le dispositif utilisé, les timbres doivent être changés une ou deux fois par semaine. L'estradiol est également offert sous forme de gel devant être appliqué quotidiennement sur la peau; ce produit est absorbé par la peau dans un délai allant de 1 à 2 minutes et les concentrations sériques atteignent un état stationnaire après la troisième administration quotidienne. Aux fins du traitement local par voie vaginale, l'estradiol est offert sous forme de comprimés à libération lente ou d'un anneau d'élastomère de silicone qui en libère une très faible dose sur

une période de trois mois.

La préparation d'œstrogènes estérifiés qui est offerte au Canada à des fins de traitement par voie orale contient du sulfate d'estrone et du sulfate d'équiline.

PROGESTOGÈNES

Bien que les progestogènes ne soient pas généralement utilisés à titre de traitement autonome pour contrer les symptômes ménopausiques, ils peuvent être utilisés pour assurer la maîtrise des SVM chez les femmes qui présentent des contre-indications à l'utilisation d'œstrogènes. Les progestogènes sont plus habituellement utilisés conjointement avec des œstrogènes. L'utilisation d'œstrogènes seuls est associée à l'hyperplasie et au cancer de l'endomètre, et il a été démontré que l'ajout d'un progestogène à l'OT entraînait une diminution (et non pas l'élimination) du risque, et ce, de façon proportionnelle à la dose administrée et à la durée du traitement¹². Pour assurer l'obtention d'effets protecteurs maximaux, les progestogènes doivent être utilisés de façon continue; une exposition aux progestogènes inférieure à 16 jours par mois mène à une augmentation du risque¹³.

Trois catégories différentes de progestogènes sont utilisées en HT :

1. Les dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone (y compris l'acétate de médroxyprogestérone [AMP], le mégestrol et la progestérone);
2. les dérivés de la 19-nortestostérone (noréthindrone, acétate de noréthindrone et lévonorgestrel); et
3. la drospirénone (dérivé de la spironolactone).

Le Tableau 6.2 dresse la liste des préparations de progestogènes offertes au Canada aux fins du traitement ne faisant appel qu'à un agent. Pour ce qui est de son utilisation pendant la postménopause, la drospirénone n'est actuellement disponible que dans le cadre d'une préparation combinée (conjointement avec de l'estradiol; Tableau 6.3); de son côté, le lévonorgestrel n'est disponible que dans le cadre du système intra-utérin Mirena.

Les dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone manifestent principalement une activité progestative, bien qu'il existe certaines différences notables entre ces agents. Par exemple, la progestérone micronisée administrée par voie orale ne semble pas être antagoniste aux effets positifs des OCE sur le cholestérol HDL, alors que l'AMP atténue les effets lipidiques provoqués par les œstrogènes¹⁴. De plus, des différences quant aux saignements peuvent se manifester. Une transformation sécrétoire complète de l'endomètre

Tableau 6.2 Préparations de progestogènes

Progestogènes	Appellation commerciale	Doses	Dose orale comparable*
Voie orale, mg			
Acétate de médroxyprogestérone	Apo-Medroxy	2,5, 5, 10, 100	5,0
	Dom-medroxyprogesterone	2,5, 5, 10	
	Medroxy 2.5	2,5	
	Medroxy 5	5	
	PMS-medroxyprogesterone	2,5, 5, 10	
	Provera	2,5, 5, 10	
	Provera Pak 5	5 (14 comprimés)	
	Provera Pak 10	10 (10 comprimés)	
	Teva-medroxyprogesterone	2,5, 5, 10	
Mégestrol	Megestrol	40, 160	5,0
	Megace OS	40/ml (liquide)	
Noréthindrone	Micronor	0,35	0,7-1,0
Acétate de noréthindrone	Norlutate	5	1,0
Progestérone (micronisée)	Prometrium	100	200
Voie intravaginale (mg)			
Progestérone	Crinone 8% (gel)	90	
	Endometrin (comprimé)	100	
Voie intraveineuse, mg/ml			
Acétate de médroxyprogestérone	Depo-Provera	50 (5 ml)	
		150 (1 ml)	
	Acétate de médroxyprogestérone suspension injectable	150 (1 ml)	
Progestérone	Injection de progestérone	50 (10 ml)	
Voie intra-utérine, mg			
Lévonorgestrel	Système intra-utérin Mirena	52 par SIU	

*On s'attend à ce que la « dose orale comparable », pour ce qui est des divers progestatifs, exerce un effet similaire sur l'endomètre⁶.

Tableau 6.3 Produits combinés

Combinaison	Appellation commerciale	Doses
Voie orale		
Œstrogènes conjugués (OC) et acétate de médroxyprogestérone (AMP)	Premplus	0,625 mg OC + 2,5 mg AMP (2 comprimés)
		0,625 mg OC + 5 mg AMP (2 comprimés)
	Premplus Cycle	0,625 mg OC (un seul comprimé)
		0,625 mg OC + 10 mg AMP (2 comprimés)
17β-estradiol (E ₂) et drospirénone (DRSP)	Angeliq	1 mg E ₂ + 1 mg DRSP
17β-estradiol (E ₂) et acétate de noréthindrone (ANET)	Activelle	1 mg E ₂ + 0,5 mg ANET
	ActivelleLD	0,5 mg E ₂ + 0,1 mg ANET
Voie transdermique		
17β-estradiol (E ₂) et lévonorgestrel (LNG)	Climara Pro	45 µg E ₂ + 15 µg LNG
17β-estradiol (E ₂) et acétate de noréthindrone (ANET)	Estalis 140/50	50 µg E ₂ + 140 µg ANET
	Estalis 250/50	50 µg E ₂ + 250 µg ANET

survient dans le cas de l'utilisation de l'AMP, alors que des doses quotidiennes de progestérone micronisée inférieures à 300 mg n'ont que des effets antimitotiques, ce qui peut entraîner des saignements menstruels amoindris¹⁵.

Les dérivés de la 19-nortestostérone comptent des propriétés œstrogéniques, anti-œstrogéniques, progestogéniques et androgéniques qui varient. Ces agents engendrent une transformation sécrétoire complète de l'endomètre, semblable à celle qu'engendre l'AMP¹⁶. La drospirénone est un progestogène particulier dont le profil biochimique et pharmacologique est celui qui ressemble le plus à celui de la progestérone¹⁷.

SCHÉMAS HORMONAUX THÉRAPEUTIQUES

Plusieurs schémas thérapeutiques d'HT visant les femmes postménopausées sont utilisés au Canada. En général, les femmes devraient se voir offrir un schéma posologique contenant tant des œstrogènes que des progestogènes, sauf lorsqu'elles ont subi une hystérectomie; dans un tel cas, elles ne nécessitent pas la protection endométriale qu'offrent les progestogènes.

Schémas cycliques œstrogènes / progestogènes

Bien que les œstrogènes et les progestogènes aient traditionnellement été utilisés de façon cyclique (un intervalle sans hormones de cinq à sept jours étant ainsi permis à la fin de chaque mois), la raison d'être de cet intervalle sans hormones n'est pas manifeste; de nombreuses femmes ont signalé le retour de leurs symptômes pénibles. En théorie, il pourrait s'avérer prudent d'éliminer l'intervalle sans hormones afin d'assurer le maintien de concentrations adéquates d'œstrogènes dans le sang et d'offrir un soulagement symptomatique maximal.

Le TOP cyclique met généralement en jeu une utilisation continue d'œstrogènes, conjointement avec l'administration d'un progestatif pendant une période allant de 12 à 14 jours par mois. Whitehead et coll.¹⁸ ont démontré l'importance cruciale de la durée du traitement au progestatif quant à la stabilisation de l'endomètre et à la réduction du risque d'hyperplasie. Dans le cadre d'un traitement de plus longue durée, l'administration continue d'un progestogène s'avère plus efficace pour la prévention de l'hyperplasie endométriale que l'administration cyclique; de plus, l'utilisation d'un progestogène selon un cycle mensuel est plus efficace que son utilisation selon un cycle prolongé (dans le cadre duquel le progestogène en question est administré tous les trois mois)¹⁹. Cependant, la présence cyclique d'un intervalle sans progestatif pourrait s'avérer bénéfique pour ce qui est du tissu mammaire: il a été démontré que, contrairement au traitement continu, la mise

en œuvre d'un tel intervalle permettait le déclenchement de l'apoptose au sein du tissu mammaire normal²⁰.

Schémas combinés continus

L'administration quotidienne continue d'un traitement œstrogènes-progestogène constitue une solution de rechange à l'administration cyclique d'un progestogène dans le cadre de l'HT postménopausique. Cette méthode a été élaborée afin d'éviter l'hémorragie de privation associée aux schémas cycliques. Les données les plus exhaustives sur le sujet sont tirées de l'étude WHI sur le traitement combiné, laquelle s'est penchée sur l'utilisation de 0,625 mg d'OCE et de 2,5 mg d'AMP par jour²¹. D'autres progestogènes peuvent être utilisés. Au cours des trois à six premiers mois, 40 % des femmes bénéficiant de ce traitement connaissent une métrorragie irrégulière²². Toutefois, la plupart des patientes connaissent une aménorrhée à 12 mois d'utilisation; après 12 mois, des saignements irréguliers sont plus courants chez les femmes qui reçoivent un traitement cyclique que chez celles qui reçoivent un traitement combiné continu¹⁹.

L'utilisation du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel connu sous le nom de Mirena est actuellement indiquée à des fins de contraception et pour la prise en charge de la ménorragie idiopathique. Ce dispositif peut être laissé *in situ* pendant cinq ans et, comme pour les autres traitements faisant appel à l'administration continue d'un progestatif, une métrorragie peut se manifester au cours des premiers mois d'utilisation⁶. Il pourrait être utilisé chez des femmes postménopausées, conjointement avec une OT générale, et semble présenter une efficacité supérieure à celle du traitement cyclique à l'AMP pour ce qui est de la protection endométriale²³.

En théorie, les contraceptifs oraux combinés (contenant de l'éthinylestradiol et un progestatif) peuvent également être utilisés chez des femmes postménopausées. Toutefois, la dose quotidienne d'éthinylestradiol que contiennent les préparations contraceptives orales (au moins 20 µg) est plusieurs fois plus élevée que la dose minimale requise pour le soulagement des symptômes et l'obtention d'un avantage pour les os (5 µg)⁶. Pour cette raison, l'utilisation de préparations contraceptives orales combinées ne devrait pas être encouragée chez les femmes postménopausées.

Le Tableau 6.3 dresse la liste des préparations commerciales qui contiennent tant des œstrogènes qu'un progestogène.

Personnalisation du traitement

Le traitement à l'estradiol peut entraîner l'apparition d'effets indésirables chez certaines femmes. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III, l'utilisation de timbres transdermiques d'estradiol (75 µg) a donné lieu à des maux de tête (chez

17 % des femmes), à de la nausée (chez 5,3 % des femmes) et à de la douleur mammaire (chez 10,7 % des femmes)²⁴. Ces effets indésirables pourraient être associés à la dose; bien qu'il soit possible qu'ils réagissent à une diminution de la dose, il est également possible qu'ils en viennent à se résorber à la suite de la mise en œuvre d'un traitement continu à la même dose. Puisque les effets indésirables varient d'une préparation et d'une voie d'administration à l'autre, ils pourraient également en venir à se résorber à la suite de la modification de la préparation utilisée.

La posologie d'œstrogènes peut être adaptée pour permettre la maîtrise des symptômes. En général, le traitement devrait commencer à faible dose. La présence persistante de SVM ou de sécheresse vaginale pourrait indiquer la nécessité d'augmenter la posologie ou de modifier la préparation ou la voie d'administration, alors que la sensibilité des seins ou la leucorrhée pourraient indiquer la nécessité de réduire la posologie.

Les réactions indésirables aux progestogènes sont plus fréquentes lorsque ceux-ci sont administrés conjointement avec une OT²⁵. Parmi les effets indésirables des progestogènes, on trouve la modification de l'humeur, la sensibilité mammaire et le ballonnement. Le fait de passer d'une formulation de progestogène à une autre peut entraîner l'atténuation de ces symptômes⁶. Les effets indésirables associés à l'administration cyclique d'un progestogène peuvent être atténués ou même éliminés par le fait de passer à un schéma combiné continu.

Tout comme dans le cas des œstrogènes, chaque préparation de progestogènes présente un profil d'effets indésirables qui lui est propre. Il est possible que les progestatifs synthétiques exercent des effets indésirables significatifs, dont la fatigue, la rétention hydrique, des altérations des taux de lipides et la dysphorie²⁶. La progestérone micronisée compte moins d'effets indésirables que les progestatifs synthétiques et est généralement bien tolérée²⁶. La formulation de progestérone micronisée connue sous le nom de Prometrium contenait auparavant de l'huile d'arachide; toutefois, elle contient dorénavant de l'huile de tournesol et n'est donc plus contre-indiquée chez les femmes présentant une allergie aux arachides.

Comparaison entre le traitement par voie orale et le traitement par voie transdermique

Bien que l'HT orale et l'HT transdermique soient toutes deux des options de première intention aux fins de la mise en œuvre d'un traitement général, le traitement par voie transdermique est plus coûteux. Selon les données probantes dont nous disposons à l'heure actuelle, les groupes suivants de femmes nécessitant une HT devraient,

de préférence, se voir offrir un traitement par voie transdermique⁶ :

1. les femmes exposées à un risque élevé de TEV;
2. les femmes aux prises avec la malabsorption;
3. les femmes qui présentent une hypertriglycéridémie spontanée ou provoquée par les œstrogènes; et
4. les femmes obèses qui présentent un syndrome métabolique.

Pour chacun de ces groupes, nous disposons de données probantes indiquant que l'OT orale s'accompagne d'effets indésirables^{8,9}. Nous disposons également de données probantes semblant indiquer que l'utilisation de l'OT transdermique s'avère avantageuse (par comparaison avec celle de l'OT orale) chez les femmes qui fument¹⁰, les femmes hypertendues²⁷ et les femmes aux prises avec une dysfonction sexuelle²⁸.

Traitement ne faisant appel qu'aux œstrogènes

L'utilisation d'un traitement général ne faisant appel qu'aux œstrogènes n'est recommandée que chez les femmes qui n'ont plus d'utérus. Le rôle des œstrogènes pour ce qui est de la prolifération endométriale et peut-être même de l'hyperplasie endométriale a été bien documenté³. En raison de la présence d'effets indésirables intolérables ou de saignements anormaux, certaines femmes choisissent de prendre des œstrogènes, sans prendre un progestogène à des fins de compensation. En raison du risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre qui est associé à une telle pratique, ces femmes devraient subir une biopsie endométriale au moins tous les ans. Lorsque des femmes qui n'utilisaient auparavant que des œstrogènes décident de passer à un TOP, la mise en œuvre d'une surveillance endométriale devrait se poursuivre, et ce, puisque le risque accru d'anomalie endométriale persiste au-delà de la période d'exposition au traitement ne faisant appel qu'aux œstrogènes⁶.

L'utilisation de bazédofifène (MSRO), conjointement avec des œstrogènes conjugués, constituerait une solution de rechange, puisqu'il a été démontré qu'une telle formulation permettait d'assurer la maîtrise des SVM, tout en permettant d'éviter les effets endométriaux indésirables qui sont associés à l'utilisation d'œstrogènes non compensés²⁹.

Traitement ne faisant appel qu'à un progestogène

Les progestogènes peuvent être utilisés aux fins de la maîtrise des SVM chez les femmes pour lesquelles l'OT est contre-indiquée. Il a été démontré que l'AMP (20 mg par jour) et le mégéstron (20 mg par jour ou deux fois par jour) étaient supérieurs à un placebo pour la maîtrise des SVM^{30,31}. Le traitement au moyen de progestérone micronisée (300 mg par jour) atténue la fréquence et la gravité des bouffées de

Tableau 6.4 Préparations d'androgènes

Androgènes	Appellation commerciale	Doses
Voie orale, mg		
Undécanoate de testostérone	Andriol	40
	Andriol	40
Voie transdermique		
Testostérone	Androderm	12,2 mg/timbre
	AndroGel	2,5 ou 5 g/emballage, 1,25 g/application (60 applications)
	Testim 1%	5 g/tube
Voie intraveineuse, mg/ml		
Cypionate de testostérone	Depo-Testosterone (Cypionate)	100 (10 ml)
	Testosterone cypionate	100 (2 ml et 10 ml)
Propionate de testostérone	Testosterone propionate	100 (2 ml)
Énanthate de testostérone	Delatestryl	200 (5 ml)
	PMS-Testosterone enanthate	200 (10 ml)

chaleur, par comparaison avec un placebo³².

Les femmes obèses présentent des concentrations d'œstrogènes libres non compensés plus élevées que celles des femmes dont le poids est normal ou en deçà de la moyenne, et ce, en raison d'une conversion périphérique accrue de l'androstènedione en estrone dans les tissus adipeux et de la présence de concentrations sériques réduites de SHBG³³. La présence de taux accrus d'œstrogènes libres entraîne la hausse du risque de néoplasie endométriale; la mise en œuvre d'une prophylaxie au moyen d'un progestogène pourrait donc s'avérer prudente.

Androgénothérapie

Après la ménopause, le taux sérique moyen d'estradiol connaît une baisse de plus de 80 % et la production de testostérone baisse d'environ 25 %². À la suite d'une ovariectomie bilatérale, la concentration sérique d'œstrogènes chute de façon abrupte et le taux sérique de testostérone connaît une chute de l'ordre de 40 % à 50 %⁶. Tant chez les femmes naturellement postménopausées que chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale, la mise en œuvre d'une androgénothérapie a été proposée en raison des avantages potentiels qui lui sont associés en matière d'amélioration du bien-être psychologique et d'intensification des comportements d'ordre sexuel⁶.

Des ECR portant sur l'androgénothérapie au sein de chacun de ces groupes de femmes (conjointement avec une OT chez les femmes connaissant une ménopause chirurgicale) ont constaté qu'elle s'avérait avantageuse^{34,35}. L'androgénothérapie orale peut être associée à des effets virilisants (acné, alopecie et hirsutisme) et à un effet indésirable sur le profil cholestérol-lipoprotéine; les

avantages potentiels de ce traitement doivent être mis en balance avec ses effets indésirables. Aucune préparation d'androgènes n'a été approuvée au Canada pour la prise en charge des femmes. Le Tableau 6.4 dresse la liste des préparations d'androgènes qui sont disponibles au Canada.

Traitement à la DHEA

Puisque la DHEA (un androgène) et son sulfate sont d'importants précurseurs pour ce qui est de la production d'androgènes plus puissants et d'œstrogènes chez les femmes postménopausées, la mise en œuvre d'un traitement à la DHEA a été proposée pour les femmes postménopausées symptomatiques. Toutefois, les ECR menés à ce jour n'ont constaté aucun avantage uniforme pour ce qui est du traitement à la DHEA par voie orale³⁶. Le traitement à la DHEA par voie vaginale pourrait s'avérer utile pour la prise en charge de la dyspareunie et de la dysfonction sexuelle³⁷.

Aucune préparation commerciale de DHEA n'a été approuvée au Canada.

TRAITEMENT NON HORMONAL D'ORDONNANCE

Pour ce qui est des femmes connaissant des bouffées de chaleur allant de modérées à graves chez qui l'HT ne constitue pas une option, nous disposons d'autres médicaments d'ordonnance ayant démontré une certaine efficacité pour le soulagement des bouffées de chaleur. Certains de ces médicaments ont fait l'objet d'études menées auprès de femmes présentant des antécédents de cancer du sein. Les données issues de survivantes du cancer du sein peuvent raisonnablement être extrapolées à d'autres populations de femmes.

Au Canada, les produits Dixarit (clonidine) et Bellergal

Spacetabs (belladonne, tartrate d'ergotamine et phéno-barbital) sont les seules préparations non hormonales qui sont approuvées aux fins de la prise en charge des SVM.

Antidépresseurs

Les nouveaux antidépresseurs sont devenus la classe la plus prometteuse d'agents non hormonaux pour ce qui est de la prise en charge des SVM. Ces agents affectent la libération et le recaptage des neurotransmetteurs (principalement la sérotonine et la norépinéphrine) à de multiples sites au sein du système nerveux central.

La venlafaxine a été le premier antidépresseur à être soumis à des explorations cliniques pour ce qui est de la prise en charge des SVM. Cet agent inhibe le recaptage tant de la sérotonine que de la norépinéphrine. Dans le cadre d'un ECR portant sur l'administration d'un traitement à la venlafaxine à 191 femmes à la suite d'un traitement visant le cancer du sein, des posologies de 37,5, de 75 ou de 150 mg par jour ont toutes mené à une atténuation significative des bouffées de chaleur par comparaison avec un placebo³⁸. Une atténuation considérable par comparaison avec un placebo (atténuation de 51 % vs 15 %) a également été constatée dans le cadre d'un ECR ayant porté sur 80 femmes postménopausées en santé³⁹. Les femmes traitées à la venlafaxine ont toutefois connu des effets indésirables plus fréquemment que les femmes ayant reçu un placebo.

En ce qui concerne les SVM, la posologie de venlafaxine devrait commencer à 37,5 mg par jour, pour ensuite passer à 75 mg/j après une semaine lorsque les bouffées de chaleur ne font pas l'objet d'une atténuation optimale. Rien ne motive l'utilisation d'une posologie encore plus élevée, puisque cela n'entraîne qu'une intensification des effets indésirables sans l'obtention d'avantages additionnels.

Il a également été démontré, dans le cadre d'ECR, que le traitement à la desvenlafaxine offrait plus de soulagement des SVM allant de modérés à graves (> 50 bouffées de chaleur par semaine) qu'un placebo⁴⁰. La posologie efficace minimale est de 100 mg par jour.

L'efficacité de la paroxétine et de la fluoxétine, toutes deux des ISRS, a été démontrée pour ce qui est de la prise en charge des SVM. Des ECR ont constaté une atténuation des bouffées de chaleur de l'ordre de 50 % à 60 % dans le cas de la paroxétine à libération contrôlée (12,5 mg ou 25 mg/j) et de la fluoxétine (20 mg/j)^{41,42}. Toutefois, dans le cadre d'un ECR ayant comparé la fluoxétine au citalopram et à un placebo, l'atténuation des bouffées de chaleur s'est révélée similaire dans chacun des groupes (62 %, 64 % et 58 %, respectivement) après six mois de traitement⁴³.

Gabapentine

La gabapentine est un analogue de l'acide γ -aminobutyrique qui est utilisé pour assurer la prise en charge d'une variété de troubles neurologiques, y compris l'épilepsie et la douleur neuropathique. Son mécanisme d'action particulier demeure trouble. Plusieurs ECR se sont fondés sur les observations initiales selon lesquelles la gabapentine était associée à une atténuation des SVM chez des femmes qui l'utilisaient pour assurer la prise en charge de leurs troubles neurologiques. Une étude sur la gabapentine menée auprès de 420 femmes atteintes du cancer du sein a constaté que, après huit semaines de traitement, la gravité des bouffées de chaleur avait connu une atténuation de l'ordre de 15 % (au sein du groupe « placebo »), de 31 % (chez les femmes ayant reçu de la gabapentine à raison de 300 mg/j) et de 46 % (chez les femmes ayant reçu de la gabapentine à raison de 900 mg/j)⁴⁴. Une étude croisée randomisée qui a comparé l'utilisation de venlafaxine à celle de gabapentine chez des femmes ayant déjà fait l'objet d'un traitement contre le cancer du sein (quatre semaines de traitement pour chacun des agents) a constaté une baisse des scores de bouffées de chaleur de l'ordre de 66 % à la suite de l'utilisation de chacun de ces agents; toutefois, 68 % des femmes ont préféré la venlafaxine à la gabapentine en raison des effets indésirables de cette dernière (principalement les étourdissements et une augmentation de l'appétit)⁴⁵.

Clonidine

La clonidine a été utilisée à titre d'antihypertenseur pendant de nombreuses années. Il s'agit d'un agoniste des récepteur α -adrénergiques à action centrale qui présente le potentiel d'atténuer les bouffées de chaleur. Un ECR de huit semaines a constaté que l'administration de clonidine par voie orale (0,1 mg/j) entraînait une atténuation marginale des bouffées de chaleur chez 194 femmes (atténuation de l'ordre de 38 % vs 30 % dans le cas du placebo)⁴⁶. Toutefois, la clonidine a été associée à un plus grand nombre d'effets indésirables que le placebo, y compris les étourdissements, la sécheresse de la bouche, la somnolence et la constipation.

Bellergal

Le bellergal est un composé contenant du phénobarbital, de l'ergotamine et de la belladonne qui fait l'objet d'une utilisation clinique depuis de nombreuses années. Les essais cliniques ayant porté sur l'utilisation de cette combinaison pour contrer les SVM a constaté qu'elle permettait l'obtention d'un léger avantage par comparaison avec un placebo⁴⁷. Toutefois, cette combinaison est associée à plusieurs effets indésirables, y compris la sécheresse de la bouche, la constipation et la sédation.

CONTRE-INDICATIONS EN CE QUI CONCERNE L'HT

Œstrogènes

Les situations suivantes constituent des contre-indications à l'utilisation d'œstrogènes.

1. Saignements vaginaux inexplicables
2. Dysfonctionnement hépatique aigu
3. Cancer œstrogéno-dépendant (endomètre, sein)
4. Coronaropathie
5. Antécédents d'accident vasculaire cérébral
6. Maladie thromboembolique évolutive

La décision de recommander, aux femmes ayant subi un traitement contre le cancer du sein ou de l'endomètre, l'utilisation d'une OT devrait être prise avec prudence et à la suite d'une réflexion rigoureuse; quoi qu'il en soit, la présence d'antécédents familiaux concernant ces pathologies ne constitue pas une contre-indication à cet égard.

Progestogènes

Les situations suivantes constituent des contre-indications à l'utilisation de progestogènes.

1. Saignements vaginaux inexplicables
2. Cancer du sein
3. Allergie aux arachides (traitement à la progestérone micronisée seulement)

Tout comme dans le cas de l'OT, la liste des contre-indications en ce qui concerne le traitement aux progestogènes continue d'évoluer. La présence connue d'une allergie à une préparation particulière et la présence connue ou soupçonnée d'un cancer du sein constituent les contre-indications (en ce qui concerne le traitement aux progestogènes) qui font généralement l'objet d'un consensus. La décision de recommander, aux femmes qui présentent une altération chronique de la fonction hépatique, l'utilisation de progestogènes devrait être prise avec prudence. Il ne semble y avoir aucune raison de refuser le traitement aux progestogènes aux femmes qui présentent une maladie thrombovasculaire.

Androgènes

Le recours aux androgènes est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une maladie cardiaque, hépatique ou rénale étendue⁴⁸.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments et agents environnementaux (comme la fumée de cigarette) peuvent déclencher ou

inhiber les enzymes mis en cause dans le métabolisme des œstrogènes et des progestogènes; ils ont donc la capacité d'altérer la clairance des hormones dans la circulation. Les médecins prescripteurs devraient avoir recours à une source fiable (comme un pharmacien ou un ouvrage de référence sur les interactions médicamenteuses) pour s'assurer que les médicaments prescrits aux femmes qui reçoivent déjà une HT n'engendreront pas une modification de l'activité hormonale.

HT À COMPOSITION PERSONNALISÉE (« BIO-IDENTIQUE »)

Bien que le terme « HT bio-identique » ne compte aucune définition consensuelle, il est plus souvent qu'autrement utilisé pour désigner les combinaisons d'hormones (habituellement des œstrogènes) à composition personnalisée qui sont préparées par une pharmacie galénique. Puisque ces combinaisons ne sont pas préparées sous surveillance réglementaire, leur qualité et leur composition pourraient varier considérablement⁴⁹. L'innocuité et l'efficacité de telles préparations n'ont pas fait l'objet de l'évaluation à laquelle sont soumises les préparations approuvées par des organismes de réglementation; en l'absence d'une telle évaluation, les préparations composées sont souvent inadéquatement considérées comme étant « sûres » et leur mise en marché pourrait miser sur une telle « sûreté ». Les consommatrices et les médecins prescripteurs devraient être avisés du fait que, au Canada, le contenu de l'HT à composition personnalisée ne fait pas l'objet d'une réglementation et que son innocuité demeure inconnue.

RÉFÉRENCES

1. Campbell AD, Collip JB. The clinical use of the ovary stimulating hormone of the placenta. *Can Med Assoc J* 1930;22:219–20.
2. Kinch RA. Dr. J.B. Collip and the development of Premarin. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:244–5.
3. Thom MH, Studd JW. Oestrogens and endometrial hyperplasia. *Br J Hosp Med* 1980;23:506–13.
4. The North American Menopause Society. Menopause glossary [site Web]. Mayfield Heights, Ohio: NAMS; 2014. Disponible : <http://www.menopause.org/for-women/menopause-glossary>. Consulté le 4 janvier 2013.
5. Hall E, Frey BN, Soares CN. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs* 2011;71:287–304.
6. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Faigle JW, Schenkel L. Pharmacokinetics of estrogens and progestogens. Dans : Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI, éditeurs. *Estrogens and Progestogens in Clinical Practice*. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 273–94.

8. Levin ER, Hammes SR. Estrogens and progestins. Dans : Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, éditeurs. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12^e éd. New York: McGraw-Hill; 2011. Disponible : <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.library.ubc.ca/content.aspx?bookid=374&Sectionid=41266249>. Consulté le 15 mars 2014.
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31.
10. Geisler J, Omsjo IH, Helle SI, Ekse D, Silsand T, Lonning PE. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. *J Endocrinol* 1999;162:265–70.
11. Bhavnani BR, Nisker JA, Martin J, Aletebi F, Watson L, Milne JK. Comparison of pharmacokinetics of a conjugated equine estrogen preparation (Premarin) and a synthetic mixture of estrogens (C.E.S.) in postmenopausal women. *J Soc Gynecol Invest* 2000;7:175–83.
12. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestin therapy in women. *Lancet* 1997;349:458–61.
13. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with or without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7.
14. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial Investigators. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Am Med Assoc* 1995;273:199–208.
15. Moyer DL, de Lignieres B, Driguez P, Pez JP. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril* 1993;59:992–7.
16. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Eng J Med* 1986;315:930–4.
17. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62:29–38.
18. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder T, Lane G, Siddle NC, et al. Effects of various types and dosages of progesterones on the postmenopausal endometrium. *J Reprod Med* 1982;27:539–48.
19. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000402.
20. Desreux J, Kebers F, Noël A, Francart D, Van Cauwenberge H, Heinen V, et al. Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cell apoptosis in vitro and in vivo. *Breast* 2003;12:142–9.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
22. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Menopause Study Group. Obstet Gynecol* 1994;83:686–92.
23. Sturridge F, Guillebaud J. A risk–benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996;15:430–40.
24. Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, Warren MP. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:622–9.
25. Prior JC, Alojado N, McKay DW, Vigna YM. No adverse effects of medroxyprogesterone treatment without estrogen in postmenopausal women: double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Obstet Gynecol* 1994;83:24–8.
26. Goleitani NV, Keith DR, Gorsky SJ. Progesterone: review of safety for clinical studies. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007;15:427–44.
27. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:2903–8.
28. Shifren JL, Desindes S, Mellwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007;14:985–94.
29. Mirkin S, Pickar JH. Management of osteoporosis and menopausal symptoms: focus on bazedoxifene/conjugated estrogen combination. *Int J Womens Health* 2013;5:465–75. Epub : Le 7 août 2013.
30. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan K. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *J Am Med Assoc* 1980;244:1443–5.
31. Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, Bearden JD, Giguere JK, Jiang CS, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol* 2008;26:1650–6.
32. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms: a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:886–93.
33. MacDonald PC, Siiteri PK. The relationship between the extraglandular production of estrone and the occurrence of endometrial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1974;2:259–63.
34. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1571–2.
35. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:121–31.
36. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1542–53.
37. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011;14:282–8.
38. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–63.
39. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161–6.
40. Hall E, Frey BN, Soares CN. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs* 2011;71:287–304.
41. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578–83.

42. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:2827–34.
43. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18–26.
44. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818–24.
45. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147–52.
46. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788–93.
47. Shanafelt TD, Barton LB, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207–18.
48. Basaria S, Dobs AS. Safety and adverse effects of androgens: how to counsel patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4 Suppl):S25–S32.
49. U.S. Food and Drug Administration. Menopausal hormone therapy and “bio-identical” hormones. Dans : *Compounded menopausal hormone therapy questions and answers*. Silver Spring, Maryland: USA FDA; 2013. Disponible : <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm183088.htm>. Consulté le 26 février 2014.

Prise en charge continue des femmes ménopausées et de celles qui présentent des considérations particulières

Ce chapitre a pour objectif d'offrir des conseils pratiques aux fournisseurs de soins quant à la prise en charge des femmes symptomatiques pendant la transition ménopausique et par la suite, principalement en ce qui concerne la mise en œuvre et le suivi d'une HT. Le lecteur est convié à se reporter aux chapitres précédents pour obtenir une analyse plus exhaustive de la littérature.

DÉFINITIONS

La ménopause est causée par l'arrêt permanent des règles attribuable à la perte de l'activité folliculaire ovarienne. La manifestation de la postménopause naturelle est reconnue après 12 mois consécutifs d'aménorrhée pour lesquels on ne peut identifier aucune autre cause pathologique ou physiologique manifeste. La ménopause est la survenue de l'ultime menstruation, laquelle ne peut être connue avec certitude que de façon rétrospective, un an ou plus après le fait. Nous ne disposons pas d'un marqueur biologique indépendant adéquat pour ce qui est de cet événement; de surcroît, la tenue de mesures en série de la concentration sérique d'estradiol ou de FSH visant à déterminer si l'ultime menstruation s'est déjà manifestée est sans objet¹. Le terme «périménopause» est utilisé pour désigner la période qui débute immédiatement avant la ménopause (pendant laquelle les caractéristiques endocrinologiques, biologiques et cliniques de la ménopause imminente commencent à se manifester) et qui se termine à la fin de la première année après la ménopause. Le système STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) utilisait une modification du cycle menstruel de sept jours ou plus pour indiquer la périménopause² (Figure 7.1). Une fois de plus, nous ne disposons pas d'un marqueur biologique à cet égard. Les mesures des taux sériques d'estradiol et de FSH sont extrêmement variables au cours de cette période d'intenses variations hormonales. Au cours de la périménopause, on constate la présence de périodes d'hyperoestrogénie suivies de périodes d'hypo-oestrogénie, en plus de fréquentes périodes d'anovulation³.

Par «transition ménopausique», on entend la période précédant la survenue de l'ultime menstruation (au cours de laquelle la variabilité du cycle menstruel est habituellement accrue). La ménopause qui se manifeste à un âge se situant à moins de deux écarts-types en deçà de l'âge moyen de la ménopause au sein de la population de référence est connue sous le nom de «ménopause prématurée». En pratique, en l'absence d'estimations fiables de la ventilation selon l'âge pour ce qui est de la manifestation de la ménopause naturelle au sein des pays développés, l'âge de 40 ans est fréquemment utilisé à titre de seuil arbitraire en deçà duquel la ménopause est considérée comme étant prématurée. La ménopause prématurée peut être spontanée, constituer une manifestation d'un trouble auto-immun ou être provoquée par une maladie, des médicaments, une exposition aux rayonnements ou une chirurgie. Il pourrait aussi tout simplement s'agir d'une ménopause se manifestant aux limites extrêmes de la courbe normale. L'IOP est caractérisée par la présence d'une aménorrhée et de taux sériques de FSH uniformément élevés chez des femmes de moins de 40 ans. La présence présumée d'une insuffisance ovarienne auto-immune ne constitue pas un constat absolu : de 5 % à 25 % de toutes les femmes chez qui la présence d'IOP est présumée peuvent en venir à connaître une rémission spontanée⁴.

ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES FEMMES PÉRIMÉNOPAUSÉES

Les femmes périménopausées peuvent en venir à faire part à leur fournisseur de soins de multiples plaintes liées à l'anovulation et à la fluctuation de l'activité folliculaire ovarienne. Elles présentent souvent des saignements utérins anormaux, lesquels devraient faire l'objet d'une exploration et d'une prise en charge adéquates⁵. Les femmes périménopausées qui connaissent fréquemment des saignements menstruels et des SVM incommodes pourraient tirer avantage de l'utilisation d'une contraception hormonale combinée. Deux études menées auprès de

Figure 7.1 Système de stadification *Stages of Reproductive Aging Workshop + 10* pour ce qui est du vieillissement génésique chez les femmes

	Apparition des premières règles				UM (0)						
Stade	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
	Génésique				Transition ménopausique		Post-ménopause				
Terminologie	Précoce	Pic	Tardive		Précoce	Tardive	Précoce		Tardive		
					Périménopause						
Durée	Variable				Variable	1-3 ans	2 ans (1+1)		3-6 ans	Reste de la vie	
Critères principaux											
Cycle menstruel	De variable à régulier	Régulier	Régulier	Modifications subtiles de l'écoulement / l'intensité	Durée variable : Différence persistante de la durée ≥ 7 jours dans le cadre de cycles consécutifs	Intervalle d'aménorrhée de ≥ 60 jours					
Critères de soutien											
Endocrinien											
FSH			Faible	Variable*	↑ Variable	↑ > 25 UI/l*	↑ Variable	Stabilisation			
HAM			Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Très faible			
Inhibine B				Faible	Faible	Faible	Faible	Très faible			
Numération des follicules antraux			Faible	Faible	Faible	Faible	Très faible	Très faible			
Caractéristiques descriptives											
Symptômes						Symptômes vasomoteurs Probable	Symptômes vasomoteurs Fort probable			Hausse des symptômes d'atrophie urogénitale	

UM : Ultime menstruation; HAM : Hormone antimüllérienne

*Sang prélevé aux jours 2-5 du cycle

↑Élevé

*Taux attendu approximatif fondé sur des dosages au moyen de la norme hypophysaire internationale actuelle

Reproduit, avec la permission de l'Endocrine Society, de Harlow SD et al.²

femmes périménopausées ont constaté que l'utilisation d'un contraceptif oral contenant 0,02 ou 0,03 mg d'éthinylestradiol entraînait une atténuation des SVM^{6,7}. Les stratégies anticonceptionnelles devraient toujours faire l'objet d'une évaluation. Même si le taux de fertilité est très faible au cours de la transition ménopausique, il n'est pas nul. Une grossesse se manifestant au cours de cette période n'est souvent pas la bienvenue et donne lieu à des risques accrus pour la mère et le fœtus. Parmi les contre-indications pour ce qui est de l'utilisation d'une contraception hormonale combinée, on trouve des antécédents d'événements thromboemboliques, de MCV, de migraine, de carcinome hormonosensible, d'ictère et de maladie hépatique. Les fumeuses de plus de 35 ans ne devraient pas utiliser

de contraceptifs oraux⁸. Les femmes périménopausées pourraient également, en utilisant ces agents, profiter de plusieurs avantages n'étant pas liés à la contraception. Pour une analyse de l'utilisation de contraceptifs oraux pendant la transition ménopausique, reportez-vous au Consensus canadien sur la contraception⁹. Lorsqu'une femme connaît de longues périodes d'aménorrhée (plus de 3-4 mois) et des symptômes ménopausiques incommodes, le recours à l'HT constitue un choix judicieux. L'utilisation d'un schéma cyclique comptant une utilisation de progestogènes pendant 12-14 jours est souvent privilégiée, en raison du risque élevé de constater des saignements utérins chez les femmes qui débutent une HT peu après leur dernière menstruation (périménopause tardive ou postménopause précoce)¹⁰.

ÉVALUATION DES FEMMES POSTMÉNOPAUSÉES

Saignements vaginaux inattendus

La présence de saignements vaginaux inattendus chez une femme postménopausée devrait faire l'objet d'une exploration, puisque le cancer de l'endomètre en sera à l'origine dans approximativement 10 % (ou 1 %-25 %) des cas, selon les facteurs de risque^{11,12}. L'atrophie de la muqueuse vaginale ou de l'endomètre est la cause la plus courante des saignements vaginaux postménopausés. Chez les femmes récemment postménopausées, l'hyperplasie endométriale, les polypes endométriaux ou les fibromes sous-muqueux en constituent également des causes courantes¹³. L'évaluation devrait comprendre une anamnèse rigoureuse, une évaluation des facteurs de risque et un examen pelvien complet visant à identifier le site des saignements. L'évaluation diagnostique a pour objectif principal d'exclure la présence d'une affection maligne. Bien que, pour exclure la présence d'un cancer de l'endomètre, la tenue d'une biopsie endométriale en cabinet constitue l'intervention de première intention, le fournisseur de soins pourrait initialement décider de mener une échographie transvaginale (s'accompagnant d'une mesure de l'épaisseur de la couche endométriale) pour évaluer l'endomètre. La tenue d'une dilatation et d'un curetage fractionné s'avérera indiquée dans des conditions particulières¹⁴⁻¹⁶. L'hystérocopie et l'hystéroéchographie constituent les interventions diagnostiques suivantes du processus exploratoire visant l'évaluation de la cavité utérine.

Symptômes d'hypo-oestrogénie

Les SVM et les troubles du sommeil sont à l'origine des plaintes les plus fréquemment formulées par les femmes postménopausées. Ces dernières peuvent également connaître des problèmes psychologiques, tels que l'anxiété et des symptômes liés à l'humeur¹⁷. La présence d'une dépression majeure devrait être écartée, lorsque les symptômes liés à l'humeur sont considérables. Lorsque la qualité de vie est affectée par de tels symptômes, un traitement pharmacologique devrait être offert. L'HT constitue le traitement le plus efficace pour contrer les symptômes ménopausés. Pour les femmes qui ne peuvent avoir recours à l'HT ou qui ne souhaitent pas le faire, des solutions de rechange non hormonales sont décrites en détail au Chapitre 6.

PRISE EN CHARGE DES FEMMES POSTMÉNOPAUSÉES

Comme nous en avons discuté dans le cadre des chapitres précédents, les femmes doivent être incitées à mettre en œuvre ou à maintenir des stratégies non pharmacologiques permettant de prévenir les maladies chroniques : exercice, bonne alimentation, gestion du stress et apport adéquat

en calcium et en vitamine D. Lorsque les symptômes ménopausés n'affectent pas la qualité de vie de façon considérable, les stratégies non pharmacologiques constituent l'option thérapeutique à privilégier (lesquelles consistent principalement en des modifications du mode de vie). L'HT ne devrait pas être prescrite lorsque la prévention des maladies chroniques en constitue le seul objectif.

Avant de prescrire une HT, le fournisseur de soins devrait en passer en revue, avec sa patiente, les avantages et les risques (Tableau 7.1), ainsi que les contre-indications (Tableau 7.2). Cette discussion doit être personnalisée et tenir compte du profil risques-avantages propre à la patiente en question.

Schémas hormonaux

Les femmes dont l'utérus est intact doivent se voir prescrire un schéma combiné : des œstrogènes et un progestogène. La composante « œstrogènes » doit être administrée de façon continue, tandis que la composante « progestogène » peut être administrée de façon cyclique (12 jours ou plus par mois) ou continue^{18,19}. Chacun de ces schémas est passé en revue dans le Chapitre 6. Nous nous opposons fermement à l'utilisation d'œstrogènes seuls dans le cas des femmes dont l'utérus est intact.

Les femmes chez qui l'administration d'un progestogène par voie orale donne lieu à de graves effets indésirables pourraient tenter l'utilisation d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif. L'utilisation du système intra-utérin à libération de lévonorgestrel est actuellement indiquée aux fins de la contraception. Ce dispositif peut être laissé *in situ* pendant cinq ans. Comme dans les autres cas où un progestatif est utilisé de façon continue, une métrorragie pourrait en venir à se manifester au cours des premiers mois d'utilisation. Les recherches actuelles semblent indiquer qu'un tel dispositif pourrait être utilisé conjointement avec une œstrogénothérapie générale chez les femmes postménopausées¹⁰.

Chez les femmes qui choisissent d'utiliser un schéma ne faisant appel qu'à des œstrogènes, la tenue d'une surveillance de l'endomètre avant le début du traitement et, par la suite, de façon annuelle s'avère obligatoire. Dans de rares cas, les femmes sans utérus qui présentent des antécédents d'endométriose grave pourraient tirer avantage de l'utilisation d'un schéma combiné continu en vue de prévenir la récurrence de la maladie.

Saignements en présence d'une HT

L'utilisation d'un schéma cyclique est souvent privilégiée dans le cas d'une femme récemment postménopausée ou d'une femme connaissant une périménopause tardive, et ce,

Tableau 7.1 Avantages et risques de l'HT

Avantages	Risques
Atténuation des SVM	Événements thromboemboliques
Atténuation des troubles du sommeil	Accident vasculaire cérébral
Atténuation des troubles de l'humeur ou de l'anxiété	Cancer du sein (après 4-5 ans de TOP)
Atténuation des douleurs	Coronaropathie (pour ce qui est des femmes de plus de 60 ans et de celles chez qui la ménopause remonte à plus de 10 ans)
Prévention et traitement de l'ostéoporose	Hyperplasie et cancer de l'endomètre (dans le cas des schémas ne faisant appel qu'à des œstrogènes)
Renversement de l'atrophie vulvaire et vaginale (OT locale lorsqu'une telle atrophie constitue la seule indication pour ce qui est du traitement)	

Tableau 7.2 Contre-indications pour ce qui est de l'HT

Contre-indications aux œstrogènes	Contre-indications aux progestogènes
Saignements vaginaux inexplicables	Saignements vaginaux inexplicables
Dysfonction hépatique aiguë	Cancer du sein
Cancer œstrogénodépendant (cancers de l'endomètre et du sein)	Allergie aux arachides (ne prescrire que de la progestérone micronisée)
Coronaropathie	
Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux	
Maladie thromboembolique évolutive	

en raison du risque accru de saignements utérins anormaux qui est associé au schéma combiné continu. Chez de 80 % à 90 % des femmes qui reçoivent un schéma cyclique, des saignements de retrait mensuels se manifestent après la dernière dose de progestogène ou au cours des derniers jours de l'administration de ce dernier^{10,19}. Après 1 ou 2 ans, ces femmes pourraient choisir de passer à un schéma combiné continu pour mettre fin aux saignements; elles pourraient également choisir de poursuivre l'utilisation de leur schéma actuel lorsque leurs saignements ne sont pas inconfortables. Les femmes recevant un schéma cyclique qui présentent des saignements non planifiés ou anormaux dont la présence, six mois après la mise en œuvre de l'HT cyclique, persiste doivent faire l'objet d'une évaluation visant à écarter le cancer de l'endomètre.

Bien que la mise en œuvre d'un schéma continu ait pour objectif de provoquer l'aménorrhée, les données issues du *Menopause Study Group*¹⁰ ont démontré que la prévalence des saignements est liée au nombre des années qui se sont écoulées depuis la ménopause. Les femmes chez qui la ménopause remontait à plus de trois ans étaient moins susceptibles de connaître des saignements au cours de la première année de l'HT que les femmes chez qui la ménopause remontait à moins de deux ans^{10, 20}. Quarante pour cent des femmes recevant ce traitement connaissent une métrorragie irrégulière au cours des trois à six premiers mois. La majorité des patientes qui persistent à utiliser

la médication en viennent à connaître une aménorrhée à 12 mois d'utilisation²¹. Les femmes recevant une HT continue qui connaissent toujours des saignements après six mois de traitement doivent faire l'objet d'une évaluation de l'endomètre.

Les femmes recevant une HT continue qui connaissent des saignements utérins après une période d'aménorrhée et les femmes recevant une HT cyclique chez qui des saignements anormaux ou non planifiés en viennent à se manifester après une période de saignements de retrait réguliers et normaux devraient faire l'objet d'une évaluation de l'endomètre. Lorsque l'endomètre est exempt de troubles pathologiques et que le prélèvement endométrial indique la présence d'un endomètre prolifératif, la dose de progestogène devrait être augmentée. Lorsque le prélèvement endométrial indique une atrophie, la dose de progestogène devrait être abaissée ou, lorsque la plus faible dose est déjà utilisée dans le cadre de l'HT continue, le nombre de jours d'utilisation de progestogène par mois pourrait être diminué (souvent pour atteindre 21 jours par mois). Lorsque les saignements utérins persistent, une évaluation plus exhaustive devrait être menée, y compris une hystéroscopie diagnostique et/ou opératoire.

Manque d'efficacité de l'HT

Au moment de mettre en œuvre une HT, les objectifs du traitement et les attentes de la patiente envers l'HT devraient être passés en revue. Par « soulagement adéquat »,

on entend souvent une atténuation des symptômes et une amélioration de la qualité de vie. Habituellement, les femmes ne cherchent pas obtenir une résorption complète des symptômes. Lorsque l'on a recours à de basses doses d'HT, le délai avant l'obtention d'un soulagement adéquat pourrait atteindre jusqu'à six semaines. Il est donc important de conseiller aux femmes de se préparer à attendre de six à huit semaines avant de procéder à la modification de leur schéma. Dans les rares cas où la patiente omet de mentionner une réaction adéquate à l'HT : lorsque celle-ci utilisait une faible dose d'œstrogènes, la dose standard devrait alors être prescrite. Il est important de passer en revue la technique d'application dans le cas du gel transdermique. Lorsque la patiente ne réagit pas aux doses standard d'œstrogènes, la voie d'administration pourrait alors être modifiée. Les femmes qui utilisent une OT orale pourraient essayer d'utiliser, pendant de six à huit semaines, une OT transdermique. Lorsque la réaction au traitement demeure inadéquate, le taux sérique d'estradiol pourrait devoir être mesuré : ce taux devrait se situer entre 200 et 400 pmol/l. Dans de très rares cas, une femme connaissant une ménopause normale (et non prématurée ou attribuable à une IOP) nécessitera l'administration d'une dose accrue d'œstrogènes. Il s'avère essentiel d'envisager la présence potentielle d'autres causes de SVM (hyperthyroïdie, affection maligne sous-jacente, infection, utilisation d'ISRS) lorsque les bouffées de chaleur persistent malgré l'administration de doses prétendument adéquates d'œstrogènes.

Lorsque le manque d'efficacité du traitement général pour ce qui est de l'atrophie vaginale est à l'origine de la seule plainte formulée, l'ajout d'une préparation vaginale d'œstrogènes constitue l'intervention de premier choix.

Effets indésirables de l'HT

Parmi les plaintes couramment formulées par les femmes recevant une OT, on trouve la sensibilité mammaire, la nausée, les maux de tête et le ballonnement. Ces effets indésirables sont souvent associés à la dose et pourraient en venir à se résorber au moyen d'une utilisation continue ou d'une baisse de la dose. Puisque les préparations d'œstrogènes actuellement disponibles ne présentent pas les mêmes effets indésirables, l'abandon d'une préparation mal tolérée au profit d'une autre préparation constitue une stratégie raisonnable.

Parmi les effets indésirables des progestatifs, on trouve les altérations de l'humeur, la sensibilité mammaire et le ballonnement. Le passage à une autre formulation de progestatif pourrait mener à l'atténuation de ces symptômes. Les effets indésirables associés à l'administration cyclique d'un progestatif pourraient être atténués ou même

éliminés par le passage à un schéma combiné continu. Tout comme dans le cas des œstrogènes, chaque préparation de progestatif compte un profil d'effets indésirables qui lui est propre. Par exemple, la progestérone micronisée peut causer une sédation et devrait donc être administrée au coucher.

Durée de l'HT

Les femmes recevant une HT doivent faire l'objet d'une évaluation tous les ans; à ces occasions, le profil risques-avantages et les attentes de la patiente devraient être passés en revue. Les femmes qui utilisent une HT combinée œstrogènes-progestogène devraient être avisées du risque accru de cancer du sein qui se manifeste après 4-5 ans d'HT. Les femmes qui utilisent une OT ne sont pas exposées à un risque accru de cancer du sein pendant au moins huit ans. Aucune durée de traitement n'est clairement recommandée; il revient à chaque femme de décider du moment où elle souhaite mettre fin à l'HT. Les doses efficaces les plus faibles doivent être utilisées. Les femmes qui utilisent des doses standard devraient être avisées, après quelques années, de passer à une dose moindre. Chez les femmes qui présentent des symptômes ménopausiques persistants, une utilisation prolongée pourrait être requise. Le quart des femmes qui mettent fin à l'HT sont toujours symptomatiques (bouffées de chaleur ou troubles du sommeil) ou estiment que leur qualité de vie était meilleure lorsqu'elle recevait une HT. Certaines femmes plus âgées en viendront à choisir de redémarrer l'HT. Les spécialistes et certaines données sur les marqueurs de substitution quant aux MCV semblent indiquer que, après six mois sans HT, une femme pourrait être considérée comme étant une nouvelle utilisatrice. Chez les femmes postménopausées plus âgées (de plus de 60 ans et/ou en postménopause depuis plus de 10 ans), l'HT donne lieu à des risques cardiovasculaires accrus. Les femmes qui planifient de mettre fin à l'HT devraient être avisées de consulter rapidement leur fournisseur de soins si des symptômes incommodes se manifestent à nouveau.

Abandon de l'HT

De nombreuses femmes ne connaissent aucune difficulté au moment de mettre fin à l'HT et sont en mesure de le faire sans obtenir l'aide de leur fournisseur de soins. Toutefois, chez d'autres femmes (particulièrement chez celles qui connaissaient de graves bouffées de chaleur avant le début du traitement), l'abandon de l'HT peut s'avérer plutôt difficile²². Environ 50 % des femmes connaissent une récurrence des SVM à la suite de l'abandon de l'HT, sans égard à l'âge ou à la durée d'utilisation²³. Dans le cadre d'un ECR, la diminution progressive de la dose d'HT sur une période d'un mois et l'abandon abrupt de l'HT ont exercé un effet semblable en ce qui concerne les SVM²⁴. Les femmes

peuvent choisir d'abandonner l'HT de façon abrupte ou de se soumettre à une diminution progressive de la dose. Les femmes qui connaissent des symptômes incommodes après avoir mis fin à l'HT de façon abrupte pourraient tirer avantage de la tenue d'une deuxième tentative d'abandon faisant appel à une diminution progressive de la dose. Chez les femmes qui présentaient de graves SVM avant le début du traitement, il s'avère probablement préférable d'avoir recours à une diminution très progressive de la dose (sur une période de quelques mois).

CONSIDÉRATIONS MÉDICALES PARTICULIÈRES

Ménopause prématurée ou précoce

Une si grande attention a été portée aux risques et aux avantages de l'HT chez les femmes postménopausées plus âgées, ainsi qu'aux modifications du cadre théorique de l'HT en ce qui concerne les femmes qui en sont à la ménopause physiologique, que cela a entraîné de la confusion au sujet des questions entourant la santé et la prise en charge des femmes chez lesquelles la ménopause apparaît de façon précoce. Il est possible que les femmes connaissent une ménopause prématurée (avant l'âge de 40 ans) en raison d'une IOP ou d'une altération de la fonction ovarienne. Il est également possible que les femmes connaissent une ménopause hâtive (entre 40 et 45 ans), ce qui s'explique par une distribution normale autour de l'âge moyen ou encore par des lésions ovariennes. Ces situations nécessitent une évaluation et une prise en charge particulières.

En raison des risques de conséquences pour la santé telles que l'ostéoporose et le dysfonctionnement sexuel, le recours à l'HT à long terme devrait être offert à toutes les femmes présentant une IOP²⁵⁻²⁷. Chez les jeunes femmes, des doses d'œstrogènes plus élevées que celles que nécessitent les femmes postménopausées plus âgées pourraient être requises pour assurer le soulagement des symptômes²⁸. Ce dernier peut également être assuré par le recours à des contraceptifs oraux. Les femmes présentant une IOP semblent courir un risque de MCV prématurées. Chez les femmes dont le caryotype est normal, de nouvelles recherches indiquent qu'un dysfonctionnement endothélial d'apparition précoce est associé à l'IOP; le recours à l'HT renverse ce dysfonctionnement dans les six mois suivant le début du traitement²⁹. Bon nombre de femmes présentant une IOP auront des préoccupations au sujet de la fertilité. En l'absence d'une rémission spontanée, le recours au don d'ovocyte aux fins de la fécondation *in vitro* constitue le meilleur moyen potentiel de permettre la conception.

Dans le cadre de la ménopause provoquée (qu'elle soit attribuable à la chirurgie, à la radiothérapie ionisante ou

à la chimiothérapie), contrairement à ce qui se produit au cours de la ménopause naturelle, les sources ovariennes d'androgènes et d'œstrogènes disparaissent de façon prématurée et simultanée. Par comparaison avec la ménopause naturelle, la ménopause provoquée pourrait exercer des effets physiologiques différents sur la libido et les taux de perte de masse osseuse, d'athérosclérose et d'atrophie vulvovaginale.

Les femmes présentant une IOP ou une ménopause prématurée qui reçoivent une HT sont exposées à des taux d'œstrogènes plus faibles que ceux qu'elles connaîtraient en présence de cycles menstruels spontanés. Les recommandations visant le recours à l'HT aux seules fins du soulagement des symptômes, pour la plus courte durée possible et selon la posologie la plus faible, ne sont pas applicables. Pour ces femmes, le recours à l'HT doit être offert jusqu'à l'âge où elles auraient dû normalement connaître la ménopause; par la suite, la mise en œuvre d'une HT doit faire l'objet de discussions entre la patiente et son médecin.

Cancer

Sauf en ce qui concerne le méningiome, le cancer du sein et le cancer de l'endomètre étendu, aucune donnée biologique n'indique que l'HT peut accroître le risque de récurrence³⁰. Le risque de thrombose devrait être évalué chez les femmes qui ont présenté un cancer, puisque l'on sait que certains cancers entraînent une hausse du risque de maladie thromboembolique veineuse.

Endométriose

Selon des posologies standard, l'HT combinée ne semble pas entraîner la réapparition de l'endométriose chez les femmes postménopausées, ni chez les femmes bénéficiant d'un traitement de compensation « œstrogènes-progestatif et analogues de la GnRH » à la suite d'une ovariectomie médicale³¹. Il est possible qu'un petit sous-groupe de femmes connaissent des douleurs récurrentes et d'autres symptômes dans le cadre d'une OT non compensée, particulièrement en présence d'une maladie résiduelle à la suite d'une chirurgie définitive.

Dans le cadre d'un essai prospectif randomisé qui portait sur l'HT chez les femmes présentant une endométriose qui ont subi une salpingo-ovariectomie bilatérale, aucune récurrence à 45 mois n'a été constatée chez les femmes n'ayant pas bénéficié d'une HT. Par contre, pour celles qui avaient bénéficié d'une HT, une récurrence de 0,9 % par année a été constatée. Lorsqu'une atteinte péritonéale de plus de trois centimètres était détectée au moment de la chirurgie initiale, une récurrence de 2,4 % par année a été constatée; toutefois, lorsque la chirurgie s'avérait incomplète, la récurrence était de 22,2 %³².

Puisque nous ne disposons pas de données issues d'études randomisées, il est possible que la présence d'une endométriose symptomatique ou d'importants volumes résiduels d'endométriose constitue une indication pour le recours à un traitement au progestatif à la suite d'une hystérectomie, que ce soit dans le cadre d'un schéma posologique combiné continu ou sous forme de traitement ne faisant appel qu'à un progestatif seul³³.

Certains exposés de cas font état de l'apparition d'un cancer de l'endomètre au sein d'une endométriose résiduelle chez des femmes bénéficiant d'une OT non compensée (ainsi que chez des femmes obèses présentant des taux élevés d'œstrogènes endogènes), à la suite d'une hystérectomie abdominale et d'une salpingo-ovariectomie bilatérale pratiquées en raison d'une endométriose³³⁻³⁹.

Les femmes présentant des antécédents d'endométriose peuvent se voir offrir une hormonothérapie (faisant appel à la plus faible posologie efficace d'œstrogènes) pour contrer leurs symptômes ménopausiques. Aucune donnée convaincante ne soutient le recours systématique à un TOP (plutôt qu'à une OT) pour les femmes qui présentent des antécédents d'endométriose; de plus, aucune donnée n'indique que le recours à un traitement ne faisant appel qu'à un progestatif ou le fait de ne pas administrer d'œstrogènes pendant six mois à la suite d'une chirurgie définitive entraîne une baisse du risque de récurrence ou d'affection maligne. Il s'agit toujours là d'une question de jugement clinique et de choix éclairé.

Fibromes

Bien que les fibromes utérins ne constituent pas une contre-indication en ce qui concerne l'HT, les œstrogènes et les progestatifs peuvent influencer la croissance des fibromes. Les posologies des schémas d'HT conventionnels ne sont habituellement pas assez importantes pour entraîner le renflement des fibromes. Une analyse systématique ayant porté sur cinq ECR a constaté que l'HT postménopausique causait la croissance des myomes (habituellement, sans symptômes)⁴⁰. Un ECR a constaté que le recours à l'HT pendant plus de cinq ans n'était associé à une hausse du risque de léiomyomes subséquents de l'ordre de 1,7 fois que chez les femmes présentant un faible IMC⁴¹. Ainsi, la présence de léiomyomes ne constitue pas une contre-indication pour ce qui est de l'HT postménopausique; cela indique également que l'HT n'est pas associée à l'apparition de nouveaux fibromes symptomatiques chez la plupart des femmes.

Cependant, la croissance rapide d'un fibrome sous-muqueux préexistant ou la présence de saignements anormaux tributaires de ce dernier nécessite une exploration et peut-être même une intervention chirurgicale.

Migraine

Divers facteurs internes et externes peuvent déclencher la migraine. Il est possible que la présence d'une prédisposition génétique abaisse le seuil de la sensibilité à ces déclencheurs⁴². Chez les femmes, la fluctuation ou la chute des taux d'œstrogènes semble constituer un tel déclencheur⁴³. Certaines femmes présentent des antécédents de migraine menstruelle^{42,43}; de plus, l'incidence de la migraine pourrait connaître une hausse au cours des années ménopausiques⁴⁴. Au cours de la périménopause, certaines femmes semblent présenter une susceptibilité accrue à la fluctuation des taux d'hormones dans le cadre du cycle menstruel⁴⁵.

Une étude en population générale s'est penchée sur la relation entre la migraine et l'HT chez les femmes postménopausées. Le RC pour la migraine était de 1,42 (IC à 95 %, 1,24 - 1,62) chez les femmes qui étaient des utilisatrices actuelles d'HT, par comparaison avec les femmes qui n'y avaient jamais eu recours⁴⁶. Bien que l'influence de l'HT sur la migraine varie d'une femme à l'autre, la plupart des données semblent indiquer que le recours à l'HT entraîne une aggravation des céphalées⁴⁷. À l'inverse, il semble y avoir une baisse du risque de migraine sans aura chez les femmes postménopausées⁴⁸. Grâce à ses doses quotidiennes constantes d'hormones, le schéma continu-combiné est mieux toléré que le schéma cyclique⁴⁹. Il est possible que l'OT transdermique permette l'administration d'une posologie présentant une stabilité semblable et qu'elle provoque ainsi un moins grand nombre de migraines^{50,51}. Les femmes qui présentent des antécédents de migraines atypiques, provoquées par l'utilisation de contraceptifs oraux, seront préoccupées par le risque de causer une anomalie neurologique permanente ou de provoquer des céphalées que présente l'HT par voie générale. Il n'existe que peu d'études pertinentes pour nous guider.

Lorsque des symptômes neurologiques apparaissent ou s'aggravent avec le recours à l'HT, il est conseillé d'abandonner le traitement et de chercher à obtenir une consultation en neurologie. Lorsque l'on détermine qu'il s'agit d'une migraine atypique, le redémarrage de l'HT selon une posologie moindre peut être tenté, si les avantages potentiels le justifient. Il est essentiel d'obtenir le consentement éclairé de la patiente en ce qui concerne le traitement.

Lupus érythémateux disséminé

Une baisse modeste de l'activité de la maladie est constatée, après la ménopause naturelle, dans le cas du lupus érythémateux disséminé (LED)⁵². Les données issues de la *Nurses' Health Study* indiquent que le recours

postménopausique à l'HT est associé au doublement du risque de voir apparaître cette maladie⁵³. Chez des femmes qui présentaient un LED préexistant (en rémission ou en évolution stable), un ECR a constaté que l'administration d'une HT (œstrogènes conjugués et AMP pendant 12 jours par mois) pendant 12 mois était associée à un faible risque de causer une hausse du taux naturel de poussée; toutefois, la plupart de ces poussées étaient d'une intensité allant de bénigne à modérée. L'HT n'a pas causé une hausse significative du risque de poussée grave, par comparaison avec un placebo⁵⁴.

Il est également possible que l'HT exacerbe la tendance prothrombotique qui existe chez les patientes qui présentent un syndrome des antiphospholipides⁵⁵. À l'heure actuelle, la plupart des auteurs recommandent que l'HT soit utilisée avec précaution chez les patientes qui présentent une maladie active. Les patientes dont la maladie est inactive ou stable / modérée et qui courent un faible risque de thrombose pourraient tirer profit d'une HT, sans que cela n'entraîne la modification de l'activité de la maladie⁵⁶. Un ECR d'un an portant sur l'OT transdermique et l'AMP par voie orale a constaté la prévention de la perte osseuse, au niveau de la colonne lombaire et du fémur, chez des femmes postménopausées qui présentaient un LED, et ce, sans hausse de l'activité de la maladie⁵⁷.

Polyarthrite rhumatoïde

Il n'a pas été démontré que l'hormonothérapie prévenait l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les femmes postménopausées^{58,59}. De façon semblable, les données issues d'ECR à double insu ont démontré l'absence de quelque effet convaincant que ce soit de l'HT sur l'évolution clinique de la PR ou sur les marqueurs de cette pathologie^{60,61}. Une étude de cohorte prospective a constaté que les œstrogènes et d'autres facteurs de risque génésiques féminins n'étaient pas fortement associés à l'apparition de la PR chez les femmes âgées⁶². La masse osseuse des femmes présentant une PR diminue pour plusieurs raisons, y compris l'utilisation de corticostéroïdes et l'immobilité; de plus, ces femmes courent un risque accru de fracture. Ces risques sont davantage exacerbés par l'ostéoporose postménopausique. D'autres options de traitement contre l'ostéoporose devraient être fortement envisagées chez ces patientes.

Recommandations

1. Tout saignement imprévu survenant après 12 mois d'aménorrhée est considéré comme un saignement postménopausique et devrait faire l'objet d'une exploration. (I-A)
2. Un traitement cyclique (au moins 12 jours par mois) ou continu faisant appel à un progestogène devrait

être ajouté à l'œstrogénothérapie chez les femmes dont l'utérus est intact; les médecins devraient effectuer le suivi de l'observance du traitement faisant appel à un progestogène. (I-A)

3. L'hormonothérapie devrait être offerte aux femmes qui présentent une insuffisance ovarienne prématurée ou une ménopause précoce; (I-A) de plus, son utilisation devrait être recommandée jusqu'à l'âge de la ménopause naturelle. (III-B)
4. L'œstrogénothérapie peut être offerte aux femmes qui ont subi une ménopause chirurgicale dans le cadre de la prise en charge de l'endométriose. (I-A)

RÉFÉRENCES

1. Taffe JR, Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 2002;9:32.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159–68. Epub : Le 16 février 2012.
3. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008;15(4 Pt 1):603–12.
4. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005;83:1327–32.
5. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; comité de pratique clinique-gynécologie de la SOGC. Saignements utérins anormaux chez les femmes préménopausées. Directive clinique de la SOGC, n° 292, mai 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:S1–32.
6. Casper RF, Dodin S, Reid RL; Study Investigators. The effect of 20 micrograms ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate (Minestrin), a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal women. *Menopause* 1997;4:139–47.
7. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study. *Int J Fertil* 1985;30:15–28.
8. Kaunitz AM. Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:S32–37.
9. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D; comité sur la directive clinique sur la contraception de la SOGC. Consensus canadien sur la contraception. (3 de 3). Directive clinique de la SOGC, n° 143, avril 2004. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:347–87.
10. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83:686–92.
11. Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G, Sakellaropoulos G, Rammos G, Ladopoulos J, et al. Postmenopausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:157.
12. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995;56:376–81.

13. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris E, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010;16:5–8.
14. Brand A, Dubuc-Lissoir J, Ehlen RG, Plante M. Diagnostic de cancer de l'endomètre chez les femmes qui connaissent des saignements vaginaux anormaux. Directive clinique de la SOGC, n° 86, février 2000. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000;22:102–4.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440. *Obstet Gynecol* 2009;114:409–11.
16. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001;20:1025–36.
17. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435–42.
18. Moyer DL, de Lignieres B, Driguez P, Pez JP. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril* 1993;59:992–7.
19. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder T, Lane G, Siddle NC, et al. Effects of various types and dosages of progesterones on the postmenopausal endometrium. *J Reprod Med* 1982;27:539–48.
20. Sturridge F, Guillebaud J. A risk–benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996;15:430–40.
21. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995;86:306–16.
22. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smolter S, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294:183–93.
23. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17: 946–54.
24. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsa M, Brzezinski A, Milwidsky A, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006;13:370–6.
25. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005;83:1327–32.
26. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70:1–15.
27. Eastell R. Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:222–7.
28. Rebar RW, Connelly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804–8.
29. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kraviriti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13.
30. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004;48:333–46.
31. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000;74:964–8.
32. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero F. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;77:303–8.
33. Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwattana S, Techatrassa K, Inthawiwat S, Leerasiri P. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J Med Assoc Thai* 2003;86:702–7.
34. Reimnitz C, Brand E, Nieberg RK, Hacker NF. Malignancy arising in endometriosis associated with unopposed estrogen replacement. *Obstet Gynecol* 1988;71(3 Pt 2):444–7.
35. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasm arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:1023–8.
36. Soliman NF, Evans AJ. Malignancy arising in residual endometriosis following hysterectomy and hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 2004;10:123–4.
37. Areia A, Sousa V, Frutuoso C, Dias I, Martins MI, de Oliveira CF. Endometrioid adenocarcinoma arising in endometriosis foci six years after estrogen replacement therapy: a case report. *Eur Gynaecol Oncol* 2004;25:255–6.
38. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol* 2000;79:18–22.
39. Petersen VC, Underwood JC, Wells M, Shepherd NA. Primary endometrioid adenocarcinoma of the large intestine arising in colorectal endometriosis. *Histopathology* 2002;40:171–6.
40. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric* 2001;4:284–92.
41. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004;11:214–22.
42. Fettes I. Migraine in the menopause. *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):S29–33.
43. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache 1999 (menstrual migraine). *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):S3–13.
44. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993;17:31–7.
45. MacGregor EA. Menstruation, sex hormones, and migraine. *Neurol Clin* 1997;15:125–41.
46. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring Rexrode KM. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:1027–36.
47. Bousser M-G. Migraine, female hormones, and stroke. *Cephalalgia* 1999;19:75–9.
48. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache* 2003;43:27–35.
49. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G, Sances G. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache* 2002;42:924–9.
50. Samsioe G. The role of ERT/HRT. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:371–81.
51. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001;38:157.

52. Sanchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Diaz J, Moreno-Coutino G, Cravioto MC. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2001;111:464–8.
53. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430–3.
54. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(12 Pt 1):953–62.
55. Buyon JP. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53:13–7.
56. Askanase AD. Estrogen therapy in systemic lupus erythematosus. *Treat Endocrinol* 2004;3:19–26.
57. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2004;15:396–404.
58. Van Vollenhoven RF, McGuire JL. Estrogen, progesterone, and testosterone: can they be used to treat autoimmune disease? *Cleve Clin J Med* 1994;61:276–84.
59. Hernandez-Avila M, Liang MH, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:947–53.
60. Bijlsma JW, Van den Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. *vAm J Reprod Med* 1992;28:231–4.
61. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:54–7.
62. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:72–82.

Sexualité et ménopause

Dans la pratique gynécologique, de nombreuses femmes périménopausées et postménopausées se plaignent à leur médecin de nouvelles modifications affectant leur libido ou de douleurs ressenties pendant la pénétration qui nuisent à leurs relations et à leur qualité de vie^{1,2}. Les femmes postménopausées s'intéressent à la sexualité pour éprouver du plaisir physique, renforcer l'intimité de leur relation et exprimer leur amour, ainsi que pour plaire à leur partenaire³. Le maintien de la sexualité est important pour le bien-être des femmes qui font face aux défis affectifs et physiques de la ménopause^{2,4}. Les problèmes sexuels les plus couramment signalés par les femmes ayant passé le cap de la quarantaine sont la perte de libido et la dyspareunie^{2,5-10}. Bien que 52 % des femmes ayant connu une ménopause naturelle (par comparaison avec 27 % des femmes préménopausées) signalent une faible libido⁵, seulement de 10 % à 15 % de ces femmes sont troublées par leurs problèmes sexuels⁸. De plus, jusqu'à 50 % des femmes signalent un inconfort vaginal dans les trois années suivant la ménopause¹¹.

«La qualité et la diversité de la fonction sexuelle sont multifactorielles, complexes et individuelles»⁴. La sexualité est fortement influencée par le vieillissement, ainsi que par la fonction et les expériences sexuelles précédentes (y compris les sévices sexuels). La présence d'un ou d'une partenaire, le fonctionnement sexuel chez ce dernier ou cette dernière, les aspects culturels propres à la patiente, la santé mentale et physique, le stress¹², le statut socioéconomique, l'utilisation de médicaments et de drogues à usage récréatif, l'incontinence urinaire¹³ et les modifications de la fonction hormonale^{14,15} sont tous des facteurs qui affectent la fonction sexuelle. Des études ont démontré les avantages que confère la satisfaction sexuelle en ce qui concerne le bien-être affectif, la qualité de vie^{2,16}, le sentiment d'avoir un but à atteindre dans la vie, les relations interpersonnelles¹⁷ et le bonheur conjugal¹⁸.

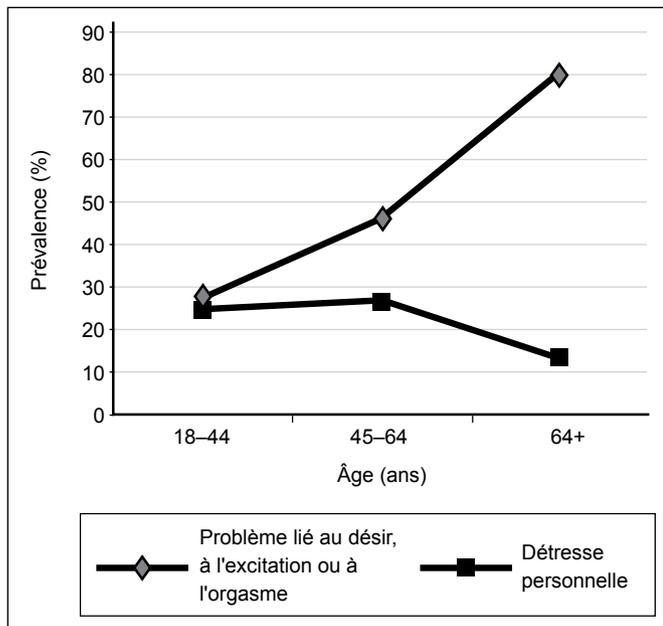
Au fil des ans, les femmes sont moins susceptibles de participer à des activités sexuelles avec un ou une partenaire en raison de l'absence d'un tel partenaire attribuable à un décès ou à un divorce, du déclin de l'intérêt envers la sexualité chez la patiente et son ou sa partenaire, d'une

intensification des problèmes de santé et de la sécheresse vaginale, et (peut-être) en raison de problèmes érectiles chez le partenaire masculin. À chaque décennie ménopausique qui s'ajoute, toutefois, la détresse affective attribuable à ce déclin s'amenuise^{3,8}. Après la ménopause, des modifications physiques de la vulve et du vagin se manifestent en raison du déclin des taux d'œstrogènes et de testostérone, ce qui affecte également les relations sexuelles. Outre la douleur attribuable au rétrécissement et au manque de lubrification, l'obtention d'une excitation nécessite plus de temps et l'intensité de l'orgasme s'émousse. Les femmes pourraient en venir à se sentir moins attrayantes en raison de leur âge, de leur poids et des séquelles laissées par des opérations. De surcroît, compte tenu de l'accent qui est actuellement placé sur la jeunesse en matière de sexualité, le ou la partenaire pourrait en venir à considérer la femme comme étant moins attrayante³. La masturbation fait toujours partie des activités sexuelles normales chez les femmes plus âgées; en fait, elle pourrait constituer une importante expression de la sexualité chez ces femmes, qu'elles aient ou non des relations avec un ou une partenaire. L'offre de renseignements au sujet de ces modifications normales de la sexualité pourrait dissiper certaines des préoccupations qu'entretiennent ces femmes. L'intervention clinique n'est justifiée que lorsque la patiente est troublée par un ou des aspects de sa fonction sexuelle.

ÉTUDES PORTANT SUR LA SEXUALITÉ CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES

De multiples études épidémiologiques soutiennent la détérioration de la sexualité au fur et à mesure de la ménopause^{12,14} et du vieillissement⁵⁻⁸, et ont mis ce déclin en corrélation avec un certain nombre de facteurs. Ces études ont confirmé l'importance de l'activité sexuelle en ce qui concerne la qualité de vie.

L'étude SWAN (*Study of Women's Health Across the Nation*)^{5,6}, soit une étude de cohorte prospective américaine ayant effectué le suivi de 3 302 femmes (âges : de 42 à 52 ans) pendant six ans au fil de la ménopause, a constaté que la proportion des femmes sexuellement actives atteignait 78 % au départ et qu'elle se situait à 71 % à la fin de l'étude,

Figure 8.1. Problèmes sexuels et détresse personnelle en fonction de l'âge

Réimprimé avec la permission de Wolters Kluwer Health, tiré de Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970-8.

confirmant ainsi la présence d'un certain déclin. L'absence d'un ou d'une partenaire était la raison la plus couramment citée pour expliquer l'inactivité au plan sexuel. La douleur, la baisse de la libido et le manque d'excitation ont connu une hausse au cours de la transition ménopausique; toutefois, fait surprenant, cette hausse ne s'est pas accompagnée d'un déclin de la fréquence des activités sexuelles, ce qui semble indiquer que les femmes continuent de participer à des activités sexuelles pour des raisons autres que le plaisir. La pratique de la masturbation a connu une hausse aux débuts de la périménopause, mais s'est atténuée après la ménopause. La santé, le fonctionnement psychologique et l'importance attachée à la sexualité ont été des facteurs qui ont été associés à toutes les issues liées à la fonction sexuelle. L'âge, la race / l'ethnicité, l'état matrimonial, la modification de la relation et la sécheresse vaginale ont également été associés au fonctionnement sexuel.

Nappi et coll.¹⁹ ont évalué la fonction sexuelle en fonction des critères STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) en répartissant les femmes en trois groupes (« débuts de la transition ménopausique », « fin de la périménopause » et « débuts de la postménopause ») et en utilisant le *Female Sexual Function Index*. Ils ont constaté que la fonction globale variait considérablement en fonction du stade de la ménopause, le score total obtenu aux débuts de la postménopause étant moindre en ce qui concerne la libido, l'excitation, l'orgasme et la douleur, par comparaison

avec celui qui a été obtenu aux débuts de la transition ménopausique. Ces résultats soutiennent l'existence d'un déclin indépendant de la fonction sexuelle attribuable à la ménopause.

Aux États-Unis, le *National Social Life, Health, and Aging Project*⁷ a confirmé l'existence d'une baisse de l'activité sexuelle au fil de l'âge chez un échantillon de 1 500 femmes âgées de 57 à 85 ans : 62 % des femmes âgées de 57 à 64 ans, 39 % des femmes âgées de 65 à 74 ans et 17 % des femmes âgées de 75 à 85 ans ont signalé avoir connu des activités sexuelles avec un partenaire au cours de l'année précédente. Plus de 50 % des femmes sexuellement actives ont signalé avoir connu des activités sexuelles au moins 2-3 fois par mois. Cinquante pour cent des hommes sexuellement actifs et 50 % des femmes sexuellement actives ont connu au moins un problème sexuel : une faible libido (signalée par 43 % des participantes), une diminution de la lubrification vaginale (39 %) et l'anorgasmie (34 %) ayant été les problèmes les plus prévalents chez les femmes. La mauvaise santé physique était plus importante que l'âge à titre de cause de dysfonctionnement sexuel. Seulement 22 % des participantes avaient discuté de sexualité avec un médecin après la ménopause.

Un sondage mené auprès de plus de 31 000 femmes de plus de 18 ans (PRESIDE) a confirmé cette augmentation des problèmes sexuels au fil de l'âge⁸. Les femmes plus âgées étaient celles chez qui les problèmes sexuels (quels qu'ils soient) présentaient la plus grande prévalence, mais chez qui de tels problèmes s'avéraient les moins troublants (Figure 8.1). Les femmes ayant passé le cap de la quarantaine (âges : 45-64 ans) étaient celles chez qui la détresse présentait la plus forte prévalence sur l'échelle *Female Sexual Distress Scale* (prévalence globale : 14,8 %, libido : 12,3 %, excitation : 7,5 % et orgasme : 5,7 %); quoi qu'il en soit, seulement 33 % d'entre elles ont cherché à obtenir des soins formels.

Des taux élevés de dysfonction sexuelle féminine ont été constatés chez les femmes postménopausées en Asie²⁰, en Amérique latine^{21,22} et en Europe^{23,24}. Dans le cadre d'un sondage mené dans six pays européens, 34 % des femmes postménopausées ont signalé une baisse de la libido²³.

Parmi les facteurs associés (dans le cadre d'une analyse secondaire des deux branches « hormones » de l'étude WHI²⁵) à l'inactivité sexuelle à 1 an chez 27 347 femmes âgées de 50 à 79 ans, on trouvait la mauvaise santé, le manque de satisfaction envers la qualité de vie, la dépression et la perte du ou de la partenaire. L'atrophie vaginale était associée à l'inactivité sexuelle au début de l'étude. La présence d'une activité sexuelle au départ constituait

le facteur prédictif le plus robuste de l'activité sexuelle à 1 an. Les femmes qui faisaient preuve d'observance quant à l'HT à 3 et à 6 ans étaient plus susceptibles de maintenir une activité sexuelle. La plupart des participantes (63,2 %) étaient satisfaites de la fréquence actuelle de leurs activités sexuelles; cependant, 57 % de celles qui ont exprimé une insatisfaction à cet égard auraient préféré connaître une activité sexuelle plus intense.

Le déclin de la santé générale^{6-8,26} (plus courant chez les femmes, au fur et à mesure du vieillissement) et l'utilisation de certains médicaments (comme les opioïdes et l'alcool) exercent des effets additionnels sur la sexualité³. Parmi les troubles médicaux associés à la BDS, on trouve la dépression, les problèmes endocriniens (comme les affections thyroïdiennes), l'anxiété et l'incontinence urinaire¹³. Des études ont également constaté, chez les femmes, de fortes corrélations entre la dysfonction sexuelle et des maladies chroniques (dont le cancer, les MCV²⁷ et le diabète²⁸).

La dysfonction sexuelle se manifeste couramment en présence d'une dépression et d'autres troubles de santé mentale³. De 30 % à 70 % des femmes traitées au moyen d'ISRS ont signalé une dysfonction sexuelle (dont des problèmes en matière de libido, d'excitation et d'orgasme chez plus de 40 % d'entre elles)²⁹. L'étude observationnelle WHI a établi des corrélations en ce qui concerne la satisfaction sexuelle, chez des femmes sexuellement actives âgées de 50 à 79 ans qui avaient connu des activités sexuelles avec un partenaire au cours de l'année précédente, et a confirmé qu'une santé mentale affaiblie et que le traitement aux ISRS étaient liés à l'insatisfaction sexuelle³⁰.

La prévalence des problèmes sexuels est plus élevée chez les femmes connaissant une ménopause chirurgicale que chez les femmes qui connaissent une ménopause naturelle^{8,31,32}. Dans le cadre de l'étude PRESIDE, la plus forte incidence de BDS a été constatée chez les femmes qui avaient subi une ovariectomie avant l'âge de 45 ans; cette incidence se situait entre 20 % et 26 % chez les femmes âgées de 45 à 64 ans, par comparaison avec 14,8 % chez l'ensemble des femmes ayant passé le cap de la quarantaine⁸.

Les résultats d'un questionnaire récemment administré à des femmes en santé résidant dans la communauté a solidifié le concept de la préservation sexuelle chez les femmes âgées en santé : 50 % des 921 répondantes (âge moyen : 67 ans) étaient sexuellement actives, l'excitation, la lubrification et l'orgasme ayant été maintenus au fil des ans (toutefois, une faible libido s'était manifestée chez le tiers d'entre elles)³³.

Qui plus est, dans le cadre de l'étude STRIDE¹⁸ (laquelle a évalué la ménopause et ses effets sur la qualité de vie),

68 % des femmes âgées de 41 à 68 ans avaient connu des activités sexuelles avec un partenaire. Ces femmes avaient tendance à être plus jeunes, mariées et plus éduquées; elles avaient tendance à connaître moins de maladies médicales, à jouir d'un meilleur soutien social et à présenter un IMC moindre (mais à connaître plus de sécheresse vaginale). Le plaisir sexuel était associé à l'activité physique, à un meilleur soutien social et à la présence de moins de troubles du sommeil. Cette étude soutient une fois de plus l'association entre des relations sexuelles satisfaisantes et une meilleure qualité de vie.

Davison et coll.² ont signalé que la fréquence des activités sexuelles était légèrement moins élevée chez les femmes postménopausées satisfaites de leur fonction sexuelle que chez les femmes préménopausées satisfaites de leur fonction sexuelle. Toutefois, aucune différence n'a été constatée en matière de fréquence des activités sexuelles entre les femmes préménopausées et postménopausées qui étaient insatisfaites de leur fonction sexuelle (chacun de ces groupes connaissant en moyenne cinq événements sexuels par mois), ce qui indique une fois de plus que les femmes persistent à participer à des activités sexuelles pour des raisons autres que la satisfaction sexuelle. Les femmes préménopausées satisfaites connaissaient une fréquence accrue de pensées, d'intérêts et d'événements sexuels (et avaient davantage tendance à entreprendre le contact sexuel), par comparaison avec les femmes postménopausées satisfaites. Fait intéressant, les utilisatrices d'hormones connaissaient une fréquence accrue de pensées et d'intérêts sexuels, par comparaison avec les non-utilisatrices.

Ces études récentes soutiennent la nature multifactorielle de la fonction sexuelle, la préservation de la sexualité et l'importance que celle-ci revêt (et l'intérêt qui lui est porté) chez les femmes vieillissantes, et la sensibilité de la fonction sexuelle à de multiples facteurs psychologiques, physiques et relationnels. Elles soutiennent également l'existence d'une association indépendante entre la ménopause et un déclin de la libido / une intensification de la douleur sexuelle. Les contacts sexuels satisfaisants améliorent la qualité de vie au fil de l'âge chez les femmes.

ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE LA RÉACTION SEXUELLE

La réaction sexuelle féminine comporte de multiples facettes (anatomiques, psychologiques, physiologiques, hormonales et sociales-interpersonnelles). De multiples systèmes sont alors sollicités³⁴. L'excitation sexuelle met en cause des facteurs neurologiques, sensoriels, cognitifs, hormonaux et génétiques. Le cerveau est sensibilisé

par des stéroïdes sexuels³⁵. On suppose que le système dopaminergique de l'hypothalamus active d'autres parties du cerveau (dont le système limbique) qui présentent des connexions avec l'hypothalamus, la zone préoptique interne du thalamus, l'amygdale, le tegmentum, le cortex cingulaire antérieur et le cortex frontal interne³. L'excitation sexuelle semble être tributaire d'une interaction entre le cerveau et une stimulation génitale locale. En présence d'une irrigation sanguine adéquate, les tissus corporels du clitoris, les glandes vestibulaires et les tissus spongieux entourant l'urètre deviennent engorgés. La stimulation du nerf pelvien entraîne la relaxation des muscles lisses du clitoris et la dilatation des muscles lisses artériels, ce qui mène (en bout de ligne) à la tumescence et à la protrusion du clitoris³⁴. L'utilisation de nombreux agents exerçant des effets de relaxation vasculaire ou des muscles lisses (comme les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, l'oxyde nitrique, les prostaglandines locales et le peptide intestinal vasoactif) a été explorée aux fins de la prise en charge de la dysfonction sexuelle féminine²⁷.

On suppose que la régulation de la libido est un processus neuroendocrinien dynamique en équilibre entre des neurones excitateurs et inhibiteurs. Parmi les neurotransmetteurs excitateurs, on trouve la dopamine (considérée comme étant le principal neurotransmetteur responsable de l'excitation), la norépinéphrine, les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, tandis que la sérotonine, la prolactine et les opioïdes sont des neurotransmetteurs inhibiteurs³⁶. Autres agents à action centrale : l'hormone α -mélanostimulante (un neuropeptide présent dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et les zones limbiques) et l'ocytocine (promoteur). La baisse de la libido pourrait être attribuable à l'activité inhibitrice accrue des voies biochimiques de récompense du cerveau ou à une baisse des facteurs excitateurs³⁶. Les stéroïdes sexuels peuvent se lier à la dopamine, à l'ocytocine, aux opioïdes, à l'acide γ -aminobutyrique et aux récepteurs adrénergiques. L'augmentation de l'irrigation sanguine des tissus réagissant à la stimulation sexuelle et la relaxation musculaire subséquente des tissus engorgés résultent de cette interaction entre la stimulation centrale et périphérique des systèmes neuraux, sympathiques et parasympathiques. Le système de la norépinéphrine est mis à contribution pour ce qui est de l'amorce de l'excitation autonome, par l'intermédiaire d'augmentations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. L'altération de l'un ou l'autre des aspects propres à ces facteurs contributifs pourrait mener à une dysfonction. Les méthodes de neuroimagerie permettent la visualisation du cerveau pendant l'excitation et l'orgasme, et offrent de nouveaux renseignements quant au processus physiologique³⁷.

DYSFONCTIONS SEXUELLES FÉMININES

L'Organisation mondiale de la santé définit la dysfonction sexuelle féminine comme étant « les divers facteurs qui empêchent une femme de participer à une relation sexuelle de la façon dont elle souhaiterait le faire »³⁸. Nous disposons de deux ouvrages de classification médicale dont l'influence est vastement reconnue : le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (DSM)³⁹, publié par la *American Psychiatric Association*, et la « Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes »³⁸, publiée par l'Organisation mondiale de la santé. La plus récente classification élaborée par la *American Foundation of Urological Disease*, publiée en 2000⁴⁰, catégorise les troubles de la sexualité en quatre groupes correspondant au cycle classique de la réaction sexuelle chez les femmes : troubles du désir sexuel, troubles de l'excitation sexuelle, troubles de l'orgasme et troubles de la douleur sexuelle. Au moyen de critères diagnostiques, le DSM-V (2013) répartit les problèmes sexuels féminins en trois groupes : trouble de l'orgasme chez la femme, trouble de l'intérêt / de l'excitation sexuelle chez la femme et trouble de la douleur génitopelvienne / de la douleur liée à la pénétration; le trouble de l'aversion sexuelle a été éliminé³⁹. Aux fins du diagnostic, le DSM-V spécifie que les symptômes doivent avoir persistés pendant au moins 6 mois et avoir été à l'origine d'une détresse significative sur le plan clinique. De plus, la dysfonction sexuelle ne doit pas pouvoir être mieux expliquée par la présence de facteurs stressants significatifs, de médicaments ou d'un autre trouble médical³⁹.

La BDS est très prévalente et est constatée plus couramment chez les femmes ayant passé le cap de la quarantaine. La « dysfonction » pourrait être « logique, adaptative et troublante dans la situation contextuelle »⁴¹. Les femmes présentent rarement des problèmes distincts dans le cadre d'une seule phase du cycle de la réaction sexuelle; de plus, les phases évoluent avec le temps⁴¹.

Basson⁴ a avancé que les femmes entreprennent ou acceptent des activités sexuelles pour diverses raisons, souvent dans le but de renforcer l'intimité affective avec le ou la partenaire. Elle suppose que, chez certaines femmes, les pensées et les fantasmes sexuels pourraient être initialement absents, mais que la stimulation sexuelle dans un contexte approprié pourrait mener à l'excitation et au plaisir subjectifs, et donc au désir sexuel. Ce cycle peut être modulé par l'intimité de la relation, le bien-être affectif de la femme, le sentiment de confiance en soi sur le plan sexuel et la libido initiale. D'autres facteurs (comme la fatigue, la dépression, les médicaments,

l'image corporelle et la diminution des taux d'androgènes, de thyroxine et de cortisol dans la circulation) peuvent également moduler la réaction⁴. Divers modèles de réaction sexuelle sont abordés dans la « Directive clinique de consensus sur la santé sexuelle de la femme » de la SOGC (août 2012)³.

Fonction sexuelle et androgènes

La testostérone est une hormone féminine normale qui est produite en quantités de l'ordre du nanogramme par le corps. La production d'androgènes (en ordre croissant de puissance : DHEA, sulfate de DHEA, androstènedione, testostérone et dihydrotestostérone) décline lentement avec l'âge et non pas de façon abrupte à la ménopause⁴². Le sulfate de DHEA est principalement issu des glandes surrénales. Les taux de testostérone totale et d'androstènedione sont issus à 50 % des ovaires et à 50 % des glandes surrénales. Les androgènes postménopausiques sont principalement issus des glandes surrénales : ils prennent d'abord la forme d'androstènedione et de DHEA ou de sulfate de DHEA, pour ensuite être convertis en testostérone puis en œstrogènes ou en dihydrotestostérone dans les tissus périphériques. Labrie et coll.⁴³ ont constaté que, après la ménopause, 20 % de la DHEA étaient issus des ovaires et qu'il y avait une différence de l'ordre de 7,9 entre les faibles producteurs de DHEA et les forts producteurs de DHEA, ce qui pourrait contribuer à la diversité des troubles sexuels qui sont constatés après la ménopause.

Les femmes dans la quarantaine présentent des taux de DHEA (principalement issus des glandes surrénales) qui équivalent à la moitié de ceux qui sont constatés chez les femmes plus jeunes. La testostérone en circulation est liée (à 66 %) à la SHBG et se lie plus ou moins à l'albumine; la testostérone libre équivaut à moins de 2-3 %. Il a été démontré que la présence de faibles taux de SHBG était en corrélation avec le syndrome métabolique et l'insulinorésistance, ainsi qu'avec les taux d'hormone de croissance et de glucocorticoïdes. Les taux de SHBG sont habituellement plus élevés après la ménopause et chez les femmes qui prennent des œstrogènes et de la thyroxine par voie orale; leur augmentation est moindre en présence d'une obésité. Les études n'ont pas démontré l'existence d'une corrélation entre les taux sériques de testostérone libre, le taux de testostérone totale ou biodisponible et la fonction sexuelle⁴⁴. Ainsi, nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, d'un taux absolu mesurable de testostérone qui reflète la présence d'une insuffisance en androgènes⁴⁵.

Puisque les ovaires sont à l'origine de 50 % des androgènes préménopausiques, la ménopause chirurgicale entraîne une baisse mesurable des taux de testostérone totale et de testostérone libre, ce qui peut mener à des préoccupations ou

à des symptômes sexuels^{1,5,32,42}. Dans certaines circonstances, la tenue d'une chirurgie gynécologique (y compris l'ovariectomie) chez certaines femmes préménopausées pourrait améliorer la fonction sexuelle en éliminant la peur de constater une grossesse, les saignements non souhaités, la dyspareunie ou de graves troubles de l'humeur associés au cycle menstruel (trouble dysphorique prémenstruel)³.

Fonction sexuelle et œstrogènes

Les œstrogènes pourraient indirectement affecter la motivation sexuelle, par l'intermédiaire de l'insomnie, de l'irritabilité, d'une altération de la sensibilité de la peau et (peut-être) des SVM attribuables à la carence en œstrogènes⁴. Rien ne permet de soutenir de façon absolue que les œstrogènes exercent un effet direct sur l'intérêt sexuel, l'excitation et la réaction orgasmique (indépendamment de la présence d'un traitement visant à contrer les symptômes ménopausiques)⁴⁶ et sur l'atrophie vaginale; toutefois, plusieurs études (faisant particulièrement appel à l'OT transdermique) ont soutenu les avantages du traitement pour ce qui est de certains aspects de la fonction sexuelle^{47,48}. Une étude menée auprès de 438 Australiennes en transition ménopausique a indiqué que les taux d'œstrogènes exerçaient un effet direct sur la fonction sexuelle (pour ce qui est de la réaction sexuelle et de l'absence de dyspareunie). Toutefois, l'effet des œstrogènes n'était pas aussi important que le niveau préalable de fonction sexuelle, le changement de partenaire et les sentiments qu'éprouve la femme envers son ou sa partenaire. Cette étude démontre une fois de plus les puissants effets qu'exercent les facteurs psychosociaux sur la fonction sexuelle.

Les taux postménopausiques d'œstradiol connaissent, dans les six mois suivant la dernière menstruation, une baisse abrupte de l'ordre de 90 % (de 440 pmol/l à moins de 75 pmol/l)⁴⁹; l'estrone (principal œstrogène postménopausique) connaît une baisse de l'ordre de 70 %. Près de 50 % des femmes postménopausées connaissent, dans les trois ans de la ménopause, des symptômes de sécheresse vaginale qui affectent la sexualité et la qualité de vie¹¹. Les symptômes sont plus courants chez les femmes dont les taux d'œstradiol sont inférieurs à 185 pmol/l. Une étude a déterminé qu'il existait une association entre les concentrations sériques endogènes d'œstradiol et les modifications de la fonction sexuelle après trois ans : parmi 345 femmes (âge moyen : 65 ans), celles qui présentaient des taux d'œstradiol initiaux se situant en deçà de 20 pmol/l présentaient un inconfort initial plus intense et une baisse plus marquée du plaisir sexuel après trois ans, par comparaison avec les femmes qui présentaient des taux se situant au-delà de 20 pmol/l⁵⁰.

Les œstrogènes exercent des effets de vasodilatation. Ils accroissent l'irrigation sanguine du vagin, du clitoris et de

l'urètre par l'intermédiaire de l'oxyde nitrique synthase et du polypeptide intestinal vasoactif. Au fur et à mesure de la chute des taux d'œstrogènes, l'épithélium pavimenteux stratifié (qui était auparavant épais) du vagin s'amincit. Le nombre de lactobacilles (soit les principaux organismes aérobies du vagin) dégringole, ce qui entraîne une hausse du pH vaginal. Au fur et à mesure de la fragmentation des fibres d'élastine et de collagène, le vagin perd de son élasticité en raison de la diminution des rugosités et des plis épithéliaux (lesquels permettent la dilatation du vagin). Le soutien pelvien est également affecté. L'atrophie du capuchon du clitoris, une baisse de la turgescence des grandes lèvres et de la taille des petites lèvres, le rétrécissement de l'orifice vaginal et le raccourcissement du vagin sont également possibles. Les sécrétions vaginales (lesquelles sont principalement composées d'un transsudat qui traversent la paroi vaginale et de sécrétions issues des glandes cervicales et de Bartholin) diminuent, ce qui entraîne une atténuation de la lubrification. Les déchirures au niveau de la fourchette postérieure pendant le coït constituent l'un des premiers signes de la manifestation de tels changements. Il en découle des symptômes de prurit, de brûlure, d'infection et de sécheresse. Toutes ces modifications accroissent la probabilité de connaître de la douleur pendant l'activité sexuelle⁵¹. Tout syndrome douloureux s'accompagne d'un vaginisme secondaire, d'une diminution des orgasmes, de la motivation et de la satisfaction, et d'une réticence à participer à des activités sexuelles. La *Menopause Epidemiology Study*, soit une étude transversale en population générale ayant été menée auprès de 1 480 Américaines âgées de 40 à 65 ans, a constaté que la dysfonction sexuelle était 3,84 fois plus susceptible de se manifester chez les femmes présentant une atrophie vulvovaginale que chez les femmes qui n'en présentent pas une et que cette atrophie exerçait des effets globaux sur la libido, l'excitation et l'orgasme qui affectaient la fonction sexuelle chez 50 % des participantes à l'étude⁵².

ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES DYSFONCTIONS SEXUELLES

L'évaluation des difficultés sexuelles est optimisée par la tenue d'entrevues auprès de la patiente et de son ou de sa partenaire (dans la mesure du possible) et par l'obtention des antécédents médicaux, gynécologiques, sexuels, sociaux, relationnels et pharmacothérapeutiques. La nature du problème sexuel, son apparition, sa relation avec la ménopause ou d'autres problèmes de santé, la présence ou la nature de la douleur et les antécédents quant à l'orgasme devraient être élucidés. Un examen physique complet et ciblé devrait être mené⁵³. Certains troubles vulvaires (comme la dermatite de contact, les dystrophies

vulvaires et le lichen scléreux) devraient être différenciés de l'atrophie vulvovaginale (au moyen d'une mise en culture ou d'une biopsie vulvaire, au besoin). Il est recommandé de prévoir un temps adéquat pour traiter des questions de la patiente³. Des renseignements et des dépliants peuvent lui être offerts. Des suggestions particulières peuvent alors lui être adressées; il est également possible de l'orienter vers des services de counseling en sexologie, au besoin, lorsque le problème dépasse les capacités du médecin de premier recours^{3,53}.

TROUBLE DE L'INTÉRÊT SEXUEL / DE L'EXCITATION CHEZ LA FEMME

L'absence d'excitation subjective à la suite de quelque stimulus que ce soit (physique ou non) constitue le problème dominant chez les femmes qui présentent des troubles de l'excitation combinée et subjective. Comme le souligne Basson⁴, les facteurs psychologiques qui déclenchent des souvenirs sexuels négatifs pourraient atténuer l'excitabilité chez la femme. Parmi ces facteurs, on trouve les sévices ou l'expectative d'une issue négative en raison du dysfonctionnement sexuel du partenaire, lequel est plus courant au fur et à mesure que les hommes vieillissent. Une orientation vers des services appropriés pourrait s'avérer nécessaire. La prise en charge du dysfonctionnement érectile du partenaire masculin peut entraîner la disparition des plaintes de la femme⁵⁴. Le retour de la pénétration vaginale après une période d'abstinence peut causer de nouvelles douleurs vulvaires chez une femme postménopausée. Les problèmes relationnels, de longs antécédents de dysfonction sexuelle et l'infidélité pourraient se situer au-delà des capacités du médecin de premier recours.

L'élimination, dans la mesure du possible, des facteurs contributifs (ainsi que l'atténuation de toute atrophie vaginale à l'origine de la cascade de la douleur et de la réticence envers les contacts physiques) et l'éducation constituent les fondements de la prise en charge de toutes les plaintes de nature sexuelle. Parmi les options à explorer, on trouve l'identification et la prise en charge des troubles comorbides (comme la dépression), les modifications du mode de vie visant l'atténuation du stress, la thérapie individuelle et le counseling en sexologie pour les couples. La consommation de drogues à usage récréatif, les troubles médicaux et l'utilisation concomitante de médicaments qui, croit-on, influencent la fonction sexuelle devraient être abordés. Certaines études soutiennent l'utilisation de bupropion à titre d'antidépresseur à privilégier en présence de problèmes liés à la sexualité^{53,55}. La perte de poids et la pratique d'exercices visant l'amélioration de

l'image corporelle et du bien-être général pourraient s'avérer utiles. Des modifications au mode de vie telles que le fait de prévoir du temps pour les activités sexuelles, la planification de « sorties en amoureux », la réduction du stress, la pratique de techniques de relaxation (comme le yoga), la rectification des troubles du sommeil, la pratique d'exercices et l'amélioration de la communication avec le ou la partenaire pourraient également s'avérer utiles. Des techniques particulières telles que les exercices de focus sensoriel et une analyse exhaustive des options de counseling sont abordées dans la « Directive clinique de consensus sur la santé sexuelle de la femme » de la SOGC (août 2012)³. La thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie fondée sur la pleine conscience sont abordées par Basson⁵⁶ dans le cadre d'une récente publication.

Bien que la BDS demeure une préoccupation importante, particulièrement chez les femmes ayant passé le cap de la quarantaine, aucun traitement médical n'a été approuvé au Canada pour en assurer la prise en charge. L'utilisation du timbre transdermique de testostérone a été approuvée, au sein de l'Union européenne, pour les femmes connaissant une ménopause chirurgicale qui utilisent une OT générale. Aux États-Unis, l'absence de suppléments d'androgènes approuvés est à l'origine de l'utilisation « non conforme » de produits de testostérone par des millions d'Américaines. Parmi les agents pharmaceutiques explorés (mais n'ayant pas encore été approuvés) pour ce qui est de la prise en charge de la BDS, on trouve la flibansérine (un agoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine 1A de la sérotonine / antagoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine 2A de la sérotonine), la gépirone (un agoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine 1A de la sérotonine) et le bremelanotide (un analogue synthétique de l'hormone α -mélano-stimulante et un activateur des récepteurs MC3-R et MC4-R du système nerveux central)⁵⁷.

Les œstrogènes agissent principalement au niveau local en vue d'atténuer la sécheresse vaginale et la dyspareunie. L'atrophie vulvovaginale peut donner lieu à une cascade d'événements menant à une atténuation de l'orgasme, à une baisse de la satisfaction sexuelle et à des problèmes relationnels⁵⁸. À la suite d'un manque d'œstrogènes d'une durée prolongée, des dilatateurs progressifs pourraient devoir être utilisés avant de parvenir à un coït réussi. La mise en œuvre d'une HT générale est à privilégier en présence concomitante de bouffées de chaleur et de symptômes vulvaires.

Les œstrogènes restaurent la santé des tissus vulvovaginaux et de la muqueuse vaginale. Une méta-analyse Cochrane ayant porté sur 19 essais a constaté que les formulations locales étaient plus efficaces qu'un placebo⁵⁹. Les faibles

doses d'œstrogènes administrées par voie vaginale ne stimulent pas l'endomètre; ainsi, l'ajout d'un progestatif n'est pas requis⁶⁰. Il a été démontré que toutes les modalités étaient efficaces et sûres. Une crème vaginale (OCE, 0,625 mg/g) peut être utilisée de façon cyclique (de 0,5 à 2 g par jour, pendant 21 jours par mois) ou continue (0,5 g deux fois par semaine). Un traitement à l'estrone (1 mg d'estrone par gramme), à raison de 2 à 4 g/j pendant trois semaines (intervalle sans traitement : 1 semaine), est également disponible. L'utilisation de la plus faible dose permettant la maîtrise des symptômes est recommandée. Des comprimés vaginaux d'estradiol (dose de 10 μ g) peuvent être utilisés tous les jours pendant deux semaines, puis deux fois par semaine par la suite. Un anneau d'estradiol (7,5 μ g/j) peut être inséré tous les trois mois⁵¹. Le traitement par voie vaginale peut se poursuivre pendant une période indéterminée; toutefois, les données dont nous disposons quant à l'innocuité pour l'endomètre ne traitent pas de la situation au-delà d'un an. Tout saignement non prévu devrait faire l'objet d'une évaluation⁵⁹.

Gast et coll.⁶¹ ont évalué 285 femmes âgées de 45 à 65 ans qui avaient été affectées au hasard à un groupe devant recevoir des comprimés vaginaux à faible dose d'OCE (0,45 mg) et d'AMP (1,5 mg) pendant six cycles de 28 jours (le tout s'accompagnant de l'utilisation d'un gramme de crème vaginale d'OCE pendant les six premières semaines) ou à un groupe devant recevoir un placebo (comprimés et crème). Par comparaison avec les utilisatrices de placebo, les utilisatrices de TOP ont connu une atténuation significative de la dyspareunie (laquelle a été associée à une amélioration de l'intérêt sexuel, de la fréquence de l'orgasme et du plaisir orgasmique, sans exercer d'effets sur la fréquence du coït) et une amélioration significative de la réceptivité / de la propension à prendre les devants et de la satisfaction relationnelle.

Certaines études récentes (comme les essais WHI et l'étude SWAN) ont avancé que les femmes recevant une OT générale pourraient connaître une persistance accrue de l'activité sexuelle^{6,25}. La question de savoir si cet avantage est uniquement attribuable à une amélioration vulvovaginale demeure sans réponse. Bon nombre des études qui ont tenté de distinguer les effets vulvovaginaux généraux et indirects des œstrogènes ont eu recours à l'OT orale, laquelle entraîne une hausse des taux de SHBG et donc une baisse des taux de testostérone libre.

En 2012, la NAMS⁴⁶ a déclaré que les données probantes actuelles ne soutenaient pas l'hypothèse selon laquelle l'OT exercerait (de façon indépendante de son rôle dans la prise en charge des symptômes ménopausiques) un effet sur l'intérêt sexuel, l'excitation et la réaction orgasmique. L'utilisation de l'HT n'a pas été recommandée à titre de

Tableau 8.1 Études portant sur l'androgénothérapie transdermique pour le traitement des femmes aux prises avec une dysfonction sexuelle

Année	Auteurs	Nbre de sujets, durée du traitement	Traitement	Indication	Résultats
2005	Buster et al. ⁶⁶ (ECR DI)	533, 24 sem.	Timbre T, 300 µg	SOB avec timbre O et BDS	↑ DS et ASS ↓ DP
2005	Braunstein et al. ⁶⁷ (ECR)	447, 24 sem.	O orale + Timbre T, 150, 300, 450 µg	BDS avec SOB	↑ DS et ASS ↓ DP
2005	Simon et al. ⁶⁸ (ECR)	562, 24 sem.	Timbre T	BDS avec SOB traitée au moyen d'O orale ou transdermique (26-70 ans)	↑ DS et ASS ↓ DP
2006	Shifren et al. ⁷⁰ (INTIMATE)	483, 24 sem.	Timbre T, 300 µg	BDS traitée au moyen d'O + P orale, 300 µg	↑ DS et ASS ↓ DP
2008	Davis et al. ⁷² (APHRODITE)	814, 24 sem. (innocuité : 52 sem.)	Timbre, 150 et 300 µg	BDS sans O avant et après la ménopause	↑ DS et ASS ↓ DP avec 300 µg 4 cas de cancer du sein
2010	Panay et al. ⁷³ (ADORE)	272, 24 sem.	300 µg/j	BDS en présence d'une ménopause naturelle	↑ DS et ASS ↓ DP

DI : double insu; T : testostérone; SOB : salpingo-ovariectomie bilatérale; O : œstrogènes; DS : Désir sexuel; ASS : activité sexuelle satisfaisante; DP : détresse personnelle

seul traitement à utiliser pour contrer d'autres problèmes de la fonction sexuelle, y compris la diminution de la libido. La tenue d'autres recherches sur les effets centraux des œstrogènes s'avère requise.

Les androgènes agissent par la liaison et l'activation des récepteurs androgéniques, lesquels régulent l'expression des gènes cibles, ce qui donne lieu à une fonction sexuelle normale chez la femme. Les androgènes agissent également à titre de précurseurs de la biosynthèse des œstrogènes, ainsi qu'en synergie avec ces derniers pour assurer le maintien des os et des muscles⁶². Aucun taux distinct de testostérone n'est en corrélation avec la dysfonction sexuelle⁴⁵. Une revue systématique Cochrane ayant porté sur 35 essais (un total de 4 768 participantes) en est venue à la conclusion que l'ajout de testostérone à l'HT permettait d'améliorer la fonction sexuelle chez les femmes postménopausées⁶³.

Tant la testostérone que la DHEA sont des précurseurs des œstrogènes qui engendrent une action œstrogénique et androgénique combinée. Toutefois, un essai ayant administré un gel de testostérone et des IA à des femmes postménopausées qui présentaient une BDS (faible intérêt sexuel) n'a constaté aucune différence en matière d'issues, par comparaison avec la seule utilisation de testostérone, ce qui semble indiquer que l'amélioration de la libido que permet la testostérone n'est pas tributaire de la capacité de celle-ci à dégrader les œstrogènes⁶⁴.

Bien que nous disposions de données indiquant l'efficacité du traitement par voie orale au moyen de méthyltestostérone et d'undécanoate de testostérone, et

celle du traitement par voie intramusculaire au moyen de testostérone, ces modalités ne sont pas actuellement recommandées puisqu'elles donnent lieu à l'obtention de taux supraphysiologiques et à d'autres effets nuisibles⁴⁸.

Des ECR prospectifs à double insu ayant porté sur le timbre de testostérone (300 µg) ont constaté une atténuation de la BDS (y compris une augmentation de la libido, de l'excitation et du nombre d'événements sexuels satisfaisants) chez des femmes connaissant une ménopause chirurgicale ou naturelle et recevant ou non une OT ou un TOP (Tableau 8.1)⁶⁵⁻⁷³. Des ECR de faible envergure ont également constaté que l'utilisation d'une crème et de gels de testostérone donnait lieu à l'obtention d'un avantage^{74,75}. Plusieurs sociétés médicales de grande envergure (comme la *Endocrine Society*⁷⁶ et la *International Menopause Society*⁵⁸) ont reconnu l'efficacité du traitement à la testostérone par voie transdermique.

L'innocuité de la testostérone (utilisée à faibles doses pendant jusqu'à quatre ans) a été démontrée (absence de risques significatifs aux plans cardiovasculaire, endométrial, hépatique ou comportemental)^{72,77-80}. Les effets indésirables les plus incommodes se résument à une légère intensification de la pilosité et de l'acné.

L'efficacité du tibolone pour ce qui est de l'atténuation de la BDS a également été démontrée. Ce produit n'étant pas disponible au Canada à l'heure actuelle, il ne constitue donc pas une option thérapeutique à la disposition des Canadiennes⁸¹.

Il n'a pas été démontré que la DHEA par voie orale entraînait une amélioration de la fonction sexuelle⁸², sauf chez les femmes qui présentent une insuffisance surrénalienne. Il

a été démontré, dans le cadre d'un ECR prospectif mené auprès de 216 femmes présentant une atrophie vaginale, que la DHEA par voie vaginale entraînait une amélioration de la libido / de l'intérêt sexuel et de l'excitation, ainsi qu'une atténuation de la douleur ressentie pendant l'activité sexuelle, lorsqu'elle était utilisée selon une dose de 1,0 % pendant quatre mois⁸³.

À l'heure actuelle au Canada, aucun produit de testostérone n'a été approuvé pour la prise en charge de la BDS chez les femmes. Une anamnèse exhaustive et un examen physique devraient être menés pour identifier d'autres causes traitables de dysfonction sexuelle. Tous les facteurs modifiables devraient faire l'objet d'une prise en charge, au moyen de services de counseling ou d'une modification du mode de vie, avant d'envisager le recours à la testostérone.

Parmi les contre-indications au traitement à la testostérone, on trouve de graves manifestations d'acné et d'hirsutisme, l'alopécie androgénique, des taux de SHBG se situant en deçà de la limite inférieure de la plage normale et des taux initiaux élevés de testostérone libre.

L'utilisation d'un traitement à faible dose de testostérone par voie transdermique donne rarement lieu à des effets masculinisants tels que l'hypertrophie clitoridienne, la modification de la personnalité, l'hirsutisme, l'alopécie et l'approfondissement de la voix^{76,77}. Les patientes doivent être avisées que, bien que les données actuelles soutiennent l'innocuité de l'utilisation d'un traitement à faible dose de testostérone par voie transdermique pendant jusqu'à quatre ans, cette utilisation constitue néanmoins un emploi non conforme au Canada. Le traitement devrait faire l'objet d'un suivi au moyen d'évaluations (avant la mise en œuvre du traitement et tous les trois mois par la suite) des taux de testostérone totale et de SHBG, et ce, de façon à ce que le taux sérique de testostérone ne dépasse jamais celui qui est constatée chez les jeunes filles (2,8 nmol/l), afin d'éviter la manifestation d'effets indésirables androgéniques. Lorsque le taux de SHBG est plus élevé que la normale (160 pmol/l ou plus), le traitement pourrait être moins efficace car une plus grande proportion de la testostérone administrée sera inactivée par liaison à la SHBG. Les patientes devraient être avisées que les effets pourraient ne pas être manifestes pendant trois mois. Lorsqu'aucun effet n'est constaté après six mois, l'essai thérapeutique devrait être abandonné ou la posologie devrait être modifiée (en présence d'un suivi). Un résumé des données actuelles quant à l'innocuité de la testostérone est passé en revue dans le cadre de deux articles récents^{77,78}.

Douleur sexuelle (trouble de la douleur génitopelvienne / de la douleur liée à la pénétration)

L'anamnèse, l'examen physique et les épreuves de laboratoire (y compris des mises en culture et des biopsies, au besoin) devraient fournir des possibilités diagnostiques pour ce qui est de la douleur vulvaire. Les lésions visibles, les ulcères et d'autres troubles organiques devraient d'abord être pris en charge, comme l'a recommandé l'analyse exhaustive parue dans le numéro d'août 2012 du *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*³. Par exemple, le lichen atrophique et scléreux est un trouble vulvaire courant qui peut se manifester après la ménopause. Il est traité au moyen de puissants stéroïdes et parfois au moyen d'immunomodulateurs. Le rétrécissement de l'orifice vaginal qu'engendre ce trouble peut causer une dyspareunie. La mise en œuvre d'un traitement local aux œstrogènes peut constituer un adjuvant utile, chez les femmes postménopausées symptomatiques, pour la prise en charge de toute atrophie coexistante³.

L'OT locale constitue le traitement le plus efficace contre l'atrophie vulvovaginale. L'atrophie grave pourrait nécessiter l'utilisation concomitante d'une OT locale et de dilateurs vaginaux. L'obtention d'une réaction clinique significative pourrait être différée pendant plusieurs mois. Lorsqu'elle est utilisée pour contrer les SVM, l'HT générale à faible dose pourrait s'avérer inadéquate pour ce qui est de la résolution des problèmes vulvovaginaux; la mise en œuvre d'un traitement local pourrait donc toujours s'avérer nécessaire. Chez les femmes qui ne peuvent avoir recours à une OT vaginale, l'utilisation de lubrifiants avant et pendant les relations sexuelles et celle d'hydratants (pour l'obtention d'un soulagement de plus longue durée) est possible. La mise en œuvre régulière d'une stimulation ou de relations sexuelles favorise la lubrification vaginale⁸⁴.

Lamont³ recommande une approche thérapeutique à trois volets pour ce qui est de la douleur sexuelle : traitement local, désensibilisation des nerfs sensoriels et thérapie cognitive. Cette approche englobe la physiothérapie du plancher pelvien, des exercices de relaxation, la rétroaction biologique (pour contrer le vaginisme secondaire), le yoga et des traitements visant des lésions particulières (comme les crèmes stéroïdiennes, les antibiotiques et les crèmes antifongiques). La vestibulite peut être traitée au moyen d'analgésiques locaux et de gabapentine. La vulvodynie et le vaginisme peuvent être traités au moyen d'analgésiques et de médicaments neuropathiques (comme l'amitriptyline et la gabapentine) utilisés par voie générale ou locale⁴⁸. Les patientes pourraient devoir être orientées vers une clinique spécialisée dans la prise en charge de la douleur pelvienne. Comme le souligne Basson⁴, la dyspareunie

« chronique » peut mener à une perte d'excitation et de libido, à quelque étape de l'expérience sexuelle que ce soit, lorsque la douleur persiste. La thérapie individuelle / de couple et l'apport de modifications au mode de vie sont des modalités importantes de la prise en charge des troubles douloureux⁴⁸. Les couples devraient être avisés que la pratique d'interactions sexuelles enrichissantes ne mettant pas en jeu la pénétration constitue une option dans certaines situations.

Trouble de l'excitation

Ce trouble fait dorénavant partie du trouble de l'intérêt sexuel / de l'excitation chez la femme³⁹. Une étude récente a analysé la présence combinée d'une BDS et de problèmes d'excitation / de lubrification, et a constaté que la ménopause chirurgicale et le traitement aux ISRS étaient associés à des problèmes d'excitation chez les femmes postménopausées. Chez 174 femmes postménopausées connaissant une BDS, 58 % présentaient une baisse de l'excitation, 57 % présentaient une piètre lubrification, 49 % présentaient une combinaison de problèmes et 34,5 % ne présentaient ni l'un ni l'autre de ces problèmes⁸⁵.

Aucun agent particulier n'est approuvé contre le trouble de l'excitation. Parmi les options thérapeutiques, on trouve l'HT, les dispositifs de traitement clitoridien, les vibrateurs, la physiothérapie du plancher pelvien, les modifications du mode de vie et la thérapie psychosexuelle. Il a été démontré que le traitement à la testostérone par voie transdermique entraînait une amélioration significative de l'excitation. Lorsque l'on fait face à une absence d'excitation génitale, il a été démontré que le sildénafil (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5) exerçait des effets positifs^{86,87}. Il a été démontré que l'utilisation d'une pompe clitoridienne améliorait les sensations et la satisfaction⁸⁸.

Trouble de l'orgasme

Aucun agent particulier n'a été approuvé pour la prise en charge du trouble de l'orgasme chez les femmes qui connaissent une excitation adéquate. Lorsque l'orgasme peut être atteint par autostimulation, le traitement devrait être dirigé vers les problèmes interpersonnels et la réduction de l'anxiété, le cas échéant⁴. L'administration d'œstrogènes par voie locale peut être offerte. Il a été démontré, dans le cadre d'ECR prospectifs, que le traitement à la testostérone par voie transdermique entraînait l'amélioration de l'orgasme⁶⁴⁻⁷⁵. Il a été démontré que le sildénafil était efficace pour la prise en charge des femmes qui présentaient un trouble de l'orgasme sans baisse concomitante de la libido⁸⁹. Une étude s'est penchée sur l'efficacité d'une dose flexible de sildénafil (de 50 à 100 mg) chez les femmes préménopausées présentant une dysfonction sexuelle d'apparition nouvelle associée à

l'utilisation d'un ISRS. Une amélioration a été constatée pour ce qui est de l'atteinte de l'orgasme, sans l'obtention d'un avantage par comparaison avec un placebo pour ce qui est de la libido ou de l'excitation⁹⁰. Les médicaments tels que les ISRS devraient faire l'objet d'une modification de la posologie ou devraient être remplacés, dans la mesure du possible, par d'autres médicaments (comme le bupropion).

Il est possible que les femmes qui présentent un trouble de l'excitation génitale associé à une pathologie neurologique ou à des lésions affectant des nerfs du système autonome puissent tirer avantage de l'utilisation d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5⁹¹.

SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES

Dépression et ISRS

Un trouble dépressif majeur pourrait en venir à se manifester pour la première fois au moment de la ménopause chez des femmes n'ayant jamais connu un tel trouble auparavant⁹². Dans le cadre d'une étude menée auprès de 1 555 femmes de plus de 55 ans, les chercheurs ont constaté que 18,2 % des participantes étaient déprimées⁹³. Les femmes ayant déjà été déprimées en présence de fluctuations hormonales sont particulièrement vulnérables. Les femmes qui ont déjà connu une dépression sont exposées à un risque cinq fois plus élevé au cours de la transition ménopausique, par comparaison avec les femmes préménopausées^{92,94}. Des études ont démontré que, chez les femmes qui présentent des antécédents à vie de dépression, la ménopause se manifeste plus tôt⁹⁵.

Des ISRS sont couramment prescrits pour traiter la dépression. Une dysfonction sexuelle secondaire se manifeste, dans de 35 % à 70 % des cas, sous la forme d'un effet indésirable qui varie en fonction de l'ISRS utilisé et de sa posologie⁹⁶. La détresse sexuelle féminine est également associée à des scores accrus de dépression. Une étude transversale menée aux États-Unis a constaté que 40 % des femmes connaissant des problèmes de libido, d'excitation ou d'orgasme présentaient une dépression concomitante⁹⁷. Le bupropion (un inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine-dopamine) et la duloxétine (un IRSN) ont entraîné une dysfonction sexuelle considérablement moindre (par comparaison avec des ISRS) dans le cadre d'études à court terme, tandis que la réboxétine (un IRSN) a entraîné une dysfonction sexuelle considérablement moindre (par comparaison avec des ISRS) dans le cadre d'études tant à court qu'à long terme⁹⁸. La dysfonction sexuelle associée aux ISRS pourrait ne pas constituer un problème important aux yeux de la patiente jusqu'à ce qu'elle se sente mieux; cependant, une fois la dépression

dissipée, cette dysfonction pourrait devenir une cause de non-observance de la médication.

Il est important d'identifier le problème et de rassurer les patientes en leur indiquant que les troubles affectant la fonction sexuelle et l'orgasme pourraient être un effet réversible de la médication. Certains essais limités indiquent que le passage d'un médicament à un autre compte une certaine efficacité. Une étude ayant évalué l'ajout de bupropion à un ISRS a constaté une amélioration de la fonction sexuelle⁹⁹. Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données factuelles traitant de ce problème courant, ce qui cause des difficultés aux cliniciens en matière de prise en charge.

Insuffisance ovarienne prématurée

Chez les femmes de moins de 40 ans, la perte de la fonction gonadique (laquelle est multifactorielle et se manifeste chez moins de 1 % de la population) est associée à de la détresse psychologique, à des sentiments de perte et de deuil, à de la colère, à de la tristesse, à du blâme, à de la honte, à de l'anxiété, à de la dépression, à une faible estime de soi et à des problèmes de fonction sexuelle^{100,101}. Les femmes pourraient alors se sentir moins féminines, plus vieilles et moins attrayantes au plan sexuel. Une étude menée par Van der Stege et coll.¹⁰² a constaté que 81 femmes connaissant une IOP présentaient un bien-être général, une fonction sexuelle et une satisfaction envers la sexualité moindres, par comparaison avec 68 femmes présentant une fonction ovarienne normale (41 % vs 32 %). Dans le cadre d'une autre étude ayant porté, celle-ci, sur 58 femmes qui présentaient une IOP et 58 femmes qui présentaient une fonction ovarienne normale (âge moyen : 39 ans), la présence d'une dysfonction sexuelle a été constatée chez 62 % et 38 % des participantes, respectivement¹⁰³. Les scores en matière d'excitation, de lubrification, d'orgasme, de satisfaction et de douleur ont été considérablement différents d'un groupe à l'autre. La présence d'une IOP triplait le risque de constater une dysfonction sexuelle.

Le traitement recommandé pour ces femmes doit être personnalisé et être composé d'une combinaison de counseling, de traitement aux antidépresseurs, d'une HT et d'un traitement aux androgènes.

Cancer du sein

La prévalence du cancer augmente avec l'âge : au sein des pays en développement, 75 % des femmes atteintes du cancer du sein sont postménopausées¹⁰⁴. Chez les femmes atteintes du cancer, le traitement pourrait donner lieu à une ménopause provoquée, à un défigement chirurgical, à une insuffisance ovarienne prématurée (attribuable à la chimiothérapie), à une baisse de la libido, à une dyspareunie

et à une dépression. Les modifications affectant la sexualité constituent souvent une préoccupation qui ne se manifeste qu'après la récupération s'étant avérée nécessaire à la suite de l'événement initial. La qualité de la relation avant l'arrivée du cancer constitue le facteur prédictif le plus fiable pour ce qui est de la qualité des futures expériences sexuelles^{105,106}.

Puisque 80 % des cancers du sein sont hormonosensibles¹⁰⁴, la mise en œuvre d'une endocrinothérapie (au moyen d'IA ou de MSRO) visant à entraîner une baisse du taux d'œstrogènes endogènes constitue la pierre angulaire du traitement et est de plus en plus utilisée à titre de mesure de prévention chez les personnes exposées à des risques élevés¹⁰⁷.

Dans le cadre d'une récente étude de cohorte prospective ayant porté sur 1 684 femmes dont la participation avait été sollicitée dans les 12 mois de l'obtention d'un diagnostic de cancer du sein invasif, le questionnaire *Menopause-Specific Quality of Life* a été administré aux participantes à 1 an et à 2 ans à la suite du diagnostic. Chez les 1 011 femmes pour lesquelles les données ont été analysées, 70 % ont connu des problèmes affectant la fonction sexuelle et 77 % ont signalé des SVM. Les problèmes sexuels étaient associés à l'utilisation d'IA et à des facteurs liés à l'image corporelle¹⁰⁸.

Les ramifications plus graves du traitement aux IA (par comparaison avec le traitement au tamoxifène) sont étayées par les résultats d'une récente étude ayant évalué la dysfonction sexuelle chez des survivantes du cancer du sein utilisant ces agents¹⁰⁹ : 42 % des femmes ayant utilisé un IA étaient insatisfaites de leur vie sexuelle, 50 % ont signalé un faible intérêt envers la sexualité, 74 % présentaient une lubrification insuffisante et 56,5 % présentaient une dyspareunie. Les femmes ayant utilisé du tamoxifène ressemblaient aux sujets témoins, sauf pour ce qui est d'une prévalence accrue de la dyspareunie (31,3 %).

Puisque le nombre des survivantes du cancer du sein continue de croître, les effets nuisibles du traitement sur la sexualité, les relations et la qualité de vie se doivent d'être reconnus. Malheureusement, une étude menée auprès de sept patientes a constaté que les taux sériques d'œstrogènes connaissaient initialement une hausse lorsque certaines de ces femmes recevant un traitement aux IA ont utilisé un comprimé vaginal d'œstrogènes (25 µg) pour assurer la prise en charge de l'atrophie vaginale¹¹⁰; dans le cadre d'une autre étude, les taux de LH et de FSH ont fait l'objet d'une suppression à la suite de l'utilisation d'une formulation vaginale à faible dose d'estriol¹¹¹, ce qui semble indiquer une absorption générale. Ainsi, de nombreux cliniciens hésitent à prescrire ces médicaments. Dans le cadre de

la prise en charge de la dysfonction sexuelle à la suite de l'administration d'un traitement contre le cancer du sein, la qualité de vie doit être mise en équilibre avec le stade de la maladie et le risque de récurrence. Une approche intégrative (fondée sur le soutien et l'éducation) est recommandée¹¹². L'évaluation précoce des problèmes sexuels et leur prise en charge au moyen de services de counseling, d'hydratants, de lubrifiants et de traitements physiques (comme l'utilisation de dilatateurs) constituent actuellement l'approche recommandée. Dans un avenir rapproché, des MSRO permettant une hydratation vaginale sans stimulation mammaire pourraient constituer une option.

CONCLUSION

La fonction sexuelle connaît un déclin avec l'âge. La sexualité constitue un aspect important de la santé générale des femmes ménopausées et âgées. La fonction sexuelle est de nature biopsychologique et est affectée par de multiples facteurs, dont l'âge, la santé psychologique et physique, la présence d'un ou d'une partenaire et la qualité de la relation, le statut socioéconomique, le contexte culturel, les expériences sexuelles préalables, le ou la partenaire et sa santé, les médicaments et le déclin des taux d'hormones. À l'heure actuelle, la dysfonction sexuelle peut être répartie, en fonction du cycle de la réaction sexuelle, en quatre catégories : troubles de la libido, troubles de l'excitation, troubles de l'orgasme et troubles liés à la douleur. Chez les femmes ayant passé le cap de la quarantaine, la baisse de la libido s'accélère et compte une composante liée à la détresse personnelle. Bien que, chez ces femmes, la baisse de la libido constitue la plainte la plus couramment formulée, la présence d'une dyspareunie attribuable à une atrophie vulvovaginale d'apparition nouvelle est également très courante. Les options de traitement dont nous disposons à l'heure actuelle (Tableau 8.2) devraient être utilisées de façon à cibler la cause sous-jacente. Les préoccupations des femmes ménopausées en matière de sexualité pourraient chevaucher plusieurs catégories diagnostiques. Pour la plupart des femmes ménopausées, le maintien de la santé vulvovaginale au moyen de lubrifiants, d'hydratants et d'un traitement local faisant appel à des œstrogènes est d'une importance capitale. Chez les femmes ménopausées qui continuent de connaître une baisse troublante de la libido, il s'avère approprié, une fois que les autres causes possibles ont été écartées et/ou prises en charge, d'envisager la mise à l'essai d'un traitement à la testostérone. L'éducation et le counseling au sujet des changements physiologiques attribuables au vieillissement ont également un rôle important à jouer dans la prise en charge de nos patientes ménopausées.

Déclarations sommaires

1. La sexualité est de nature multifactorielle et biopsychologique; elle est affectée par des facteurs psychologiques, relationnels, physiques, sociaux et culturels, ainsi que par le vieillissement et le déclin hormonal. (II-2)
2. Bien que la libido, l'excitation, l'orgasme et la satisfaction connaissent un déclin avec l'âge et à l'arrivée de la ménopause, la satisfaction sexuelle demeure toujours possible. (II-2)
3. Chez les femmes ayant passé le cap de la quarantaine, la baisse de la libido constitue le problème sexuel le plus courant (elle se manifeste dans jusqu'à 40 % des cas). Toutefois, seulement 12 % des femmes ménopausées en sont personnellement incommodées. (II-2)
4. Chez les femmes, la fonction sexuelle est affectée par la présence ou non d'un ou d'une partenaire (et la santé et la fonction sexuelle que connaît ce dernier ou cette dernière), au fur et à mesure du vieillissement. (II-2)
5. Chez les femmes qui connaissent une ménopause chirurgicale, la baisse de la libido et la détresse présentent une prévalence accrue, par comparaison avec la situation qui est constatée chez les femmes qui connaissent une ménopause naturelle. (II-2)
6. Chez les femmes, la pratique de contacts sexuels satisfaisants améliorent la qualité de vie, au fur et à mesure du vieillissement. (II-2)
7. Certains troubles médicaux et psychologiques (et les traitements visant à les contrer) peuvent affecter la sexualité. (II-2)
8. Les femmes hésitent à discuter de leur sexualité avec leurs médecins. (II-2)

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient reconnaître que, bien que les femmes âgées soient toujours des êtres sexuels et qu'elles aient encore des besoins en matière de sexualité, elles pourraient être réticentes à entamer une discussion au sujet des problèmes qu'elles connaissent à cet égard. (III-A)
2. Les fournisseurs de soins de santé devraient être sensibles aux modifications (attribuables à l'âge ou à des maladies) que connaît la sexualité chez les femmes. (III-A)
3. Les femmes et leurs partenaires devraient être sensibilisés aux modifications qui affectent la sexualité chez les femmes, au fur et à mesure du vieillissement. (III-A)
4. Lorsqu'une femme ne considère pas que la baisse de sa libido constitue un phénomène incommodant, aucun traitement n'est requis. (III-B)

Tableau 8.2 Résumé des options de traitement contre la dysfonction sexuelle^{3,48} (modifié en fonction de la version 2013 du DSM-5³⁹)

Dysfonction	Biologique	Psychologique	Relationnel
BDS ou trouble de l'intérêt sexuel / de l'excitation	Écarter les effets indésirables des médicaments et d'autres troubles affectant la santé Améliorer le mode de vie Aborder la consommation d'alcool et de drogues à usage récréatif Traiter au moyen d'œstrogènes et de testostérone	Écarter et traiter la dépression Thérapie individuelle et de couple	Évaluer la relation et le fonctionnement du ou de la partenaire Traiter le ou la partenaire et résoudre le conflit relationnel
Trouble de l'excitation / de la lubrification, souvent concomitant avec la BDS	Traitement local au moyen d'œstrogènes, de lubrifiants et d'hydratants	Aborder les anxiétés sexuelles Si psychosocial, envisager la psychothérapie et aborder la communication de couple	Éducation au sujet du ralentissement de la réaction avec l'âge
Trouble de l'orgasme, souvent concomitant avec le trouble de l'excitation	Vibrateur et OT locale Envisager la testostérone Aborder le rôle des drogues Sildénafil dans certaines situations	Éducation sexuelle, réduction de l'anxiété et utilisation de matériel érotique	Aider la patiente à enseigner à son ou sa partenaire la façon de la stimuler
Douleur sexuelle au moment de la pénétration	Écarter les autres troubles physiques et traiter	Déterminer la cause Psychothérapie individuelle, connaissance du corps, relaxation, rétroaction biologique du plancher pelvien	Écarter les sévices; consulter la patiente seule
1. Au niveau de l'orifice ou du vestibule	Modulateurs nerveux (gabapentine, prégabaline)		
2. Profonde	Relaxation du plancher pelvien		
3. Vaginisme	Œstrogènes, lubrifiants et dilateurs vaginaux	Thérapie de couple	
4. Atrophie			

DYSFONCTIONS SEXUELLES FÉMININES

Déclarations sommaires

1. Les déterminants de la fonction sexuelle mettent en jeu des mécanismes centraux et périphériques. (II-2)
2. La testostérone et les œstrogènes exercent des effets sur la fonction sexuelle. (I)
3. Le taux sérique de testostérone ne constitue pas un marqueur utile aux fins du diagnostic de la dysfonction sexuelle. (II-1)
4. Le maintien de la santé vaginale et vulvaire constitue le principal champ d'action des œstrogènes. (II-2)

Recommandations

1. L'atrophie vulvovaginale devrait faire l'objet d'un traitement chez toutes les femmes ayant passé le cap de la quarantaine qui sont troublées par une dysfonction sexuelle. (I-A)
2. L'évaluation de la dysfonction sexuelle féminine ne devrait pas faire appel à la mesure des taux sériques d'androgènes. (I-A)

ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE

Déclarations sommaires

1. La tenue d'une brève anamnèse de la sexualité fait partie intégrante de l'évaluation des femmes ménopausées. (III)
2. La dysfonction sexuelle peut être répartie en quatre catégories : troubles de la libido, troubles de l'excitation, troubles de l'orgasme et troubles liés à la douleur. Ces catégories se chevauchent souvent. (II-2)
3. La présence d'une faible libido causant de la détresse est particulièrement courante chez les femmes ayant passé le cap de la quarantaine. (II-2)
4. Chez 50 % des femmes, une atrophie vaginale se manifeste dans les trois ans suivant la ménopause; cette atrophie constitue couramment une cause de douleur sexuelle chez les femmes ménopausées. (II-1)
5. La douleur sexuelle donne lieu à une cascade de symptômes sexuels nuisibles. (II-1)

6. La prise en charge des dysfonctions sexuelles met en jeu une approche à volets multiples traitant des aspects médicaux, psychologiques et relationnels. (III)
7. Il a été démontré que le traitement à la testostérone par voie transdermique entraînait une hausse de la libido, de l'excitation et de la fréquence des événements sexuels satisfaisants, et qu'elle atténuait la détresse personnelle chez les femmes en ménopause (chirurgicale ou naturelle). Toutefois, aucun produit n'a été approuvé pour cette indication au Canada. (I)

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient inclure un bref questionnaire de dépistage sexuel dans le cadre de l'anamnèse des femmes ménopausées. Des interventions ne devraient être mises en œuvre que lorsque la patiente est incommodée par ses problèmes de nature sexuelle. (III-A)
2. Les quatre catégories de la dysfonction sexuelle (troubles de la libido, troubles de l'excitation, troubles de l'orgasme et troubles liés à la douleur) devraient être utilisées pour faciliter le triage des problèmes formulés par les patientes et leur prise en charge. (III-A)
3. Une œstrogénothérapie vaginale devrait être prescrite aux femmes postménopausées qui présentent une atrophie vulvovaginale et une dysfonction sexuelle. (I-A)
4. Parmi les meilleures options dont nous disposons à l'heure actuelle pour les femmes qui présentent une baisse de la libido, on trouve la prise en charge de l'atrophie vaginale, la prise en charge des facteurs contributifs qui peuvent être traités et le counseling en sexologie. (I-A)
5. Des dilateurs vaginaux, des lubrifiants et des hydratants devraient être offerts aux femmes présentant des symptômes d'atrophie vulvovaginale qui ne peuvent utiliser des œstrogènes. (III-B)
6. Les cliniciens devraient souligner, aux patientes qui sont incapables de connaître des relations sexuelles avec pénétration, les avantages d'autres formes de contact sexuel. (III-A)

SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES

Déclarations sommaires

1. La dysfonction sexuelle est courante chez les patientes déprimées et chez celles qui prennent des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. (I)

2. La perte prématurée de la fonction ovarienne pourrait s'accompagner d'une dysfonction sexuelle attribuable à l'arrêt de la production ovarienne d'œstrogènes et d'androgènes à un moment de la vie où l'activité sexuelle est normalement rehaussée. (II-1)
3. Les survivantes du cancer du sein qui utilisent des inhibiteurs de l'aromatase sont plus exposées à la dysfonction sexuelle attribuable à l'atrophie vulvovaginale que les femmes qui utilisent du tamoxifène ou que les sujets témoins. (II-1)

Recommandations

1. Les patientes qui utilisent des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine devraient être renseignées au sujet des effets qu'exercent ces médicaments sur la sexualité et être avisées du fait que ces effets sont réversibles à la suite de l'abandon de la médication. (III-B)
2. La santé sexuelle des patientes qui présentent une insuffisance ovarienne prématurée devrait faire l'objet de discussions. (III-B)
3. Les patientes atteintes du cancer du sein qui utilisent des inhibiteurs de l'aromatase devraient être avisées des effets possibles de ces médicaments sur la sexualité. (II-2B) Chez ces femmes, la décision d'avoir recours à un traitement aux œstrogènes par voie intravaginale pour contrer l'atrophie vulvovaginale grave doit être fondée sur des facteurs liés à la qualité de vie et ne devrait être prise qu'à la suite d'une discussion au sujet des effets incertains de ce traitement sur la récurrence du cancer du sein. (III-I)

RÉFÉRENCES

1. Leiblum S, Koochaki P, Rodenberg C, Barton I, Rosen R. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. US results from the Women's International Study of Health on Sexuality (WISHes). *Menopause* 2006;13:46–56.
2. Davison SL, Bell RJ, LaChina M, Holden SL, Davis SR. The relationship between self-reported sexual satisfaction and general well-being in women. *J Sex Med* 2009;6:2690–7.
3. Lamont J. Directive clinique de consensus sur la santé sexuelle de la femme. Directive clinique de la SOGC, n° 279, août 2012. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(Suppl 2):S1–60.
4. Basson R. Préoccupations d'ordre sexuel : Ménopause et fonction sexuelle. Dans : Bélisle S, Blake J; comité des directives cliniques sur la ménopause de la SOGC. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause, mise à jour 2006. Directive clinique de la SOGC, n° 171, février 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:S43–52.
5. West SL, D'Aloisio AA, Agans RP, Kalsbeek WD, Borissov NN, Thorp JM. Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Arch Intern Med* 2008;168:1441–9.

6. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause; results from the study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442–52.
7. Lindau ST, Schumm P, Laumann EO, Levinson W, Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:762–74.
8. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970–8.
9. Shifren JL. Increasing our understanding of women's sexuality at midlife and beyond. *Menopause* 2011;18:1149–51.
10. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267–74.
11. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22. Epub : Le 30 septembre 2010.
12. Laumann EO, Waite LJ. Sexual dysfunction among older adults: prevalence and risk factors from a nationally representative US probability sample of men and women 57–85 years of age. *J Sex Med* 2008;5:2300–11.
13. Salonia A, Zanni G, Nappi RE, Briganti A, Dehò F, Fabbri F, et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004;45:642–8.
14. Dennerstein L, Lehert P, Berger H. The relative effect of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril* 2005;84:174–80.
15. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M. Hormones and sexuality during transition to menopause. *Obstet Gynecol* 2007;109:831–40.
16. Davison SL, Bell RJ, LaChina M, Holden SL, Davis SR. Sexual function in well women: stratification by sexual satisfaction, hormone use, and menopause status. *J Sex Med* 2008;5:1214–22.
17. Prairie BA, Scheier MF, Matthews KA, Chang CC, Hess R. A higher sense of purpose in life is associated with sexual enjoyment in midlife women. *Menopause* 2011;18:39–844.
18. Hess R, Conroy MB, Ness R, Bryce CL, Dillon S, Chang CC, et al. Association of lifestyle and relationship factors with sexual functioning of women during midlife. *J Sex Med* 2009;6:1358–68.
19. Nappi RE, Albani F, Santamaria V, Tonani S, Magri F, Martini E, et al. Hormonal and psycho-relational aspects of sexual function during menopausal transition and at early menopause. *Maturitas* 2010;67:78–83. Epub 2010 Jun 16.
20. Laumann EO, Paik A, Glasser DB, Kang JH, Wang T, Levinson B, et al. A cross-national study of subjective sexual well-being among older women and men: findings from the Global Study of Sexual Attitude and Behaviors. *Arch Sex Behav* 2006;2:145–61. Epub : Le 26 avril 2006.
21. Chedraui P, Perez-Lopez FR, San Miguel G, Avila C. Assessment of sexuality among middle-aged women using the Female Sexual Function Index. *Climacteric* 2009;12:213–21.
22. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139–48.
23. Nappi RE, Nijland EA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:10–6. Epub : Le 4 janvier 2007.
24. Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems—HSDD in Europe. *J Sex Med* 2007;4:211–9.
25. Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the hormone therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160–71.
26. Basson R, Rees P, Wang R, Montejo AL, Incrocci L. Sexual function in chronic illness. *J Sex Med* 2010;7:374–88.
27. Allahdadi KJ, Tostes RC, Webb RC. Female sexual dysfunction: therapeutic options and experimental challenges. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009;7:260–9.
28. Copeland KL, Brown JS, Creasman JM, Van Den Eeden SK, Subak LL, Thom DH, et al. Diabetes mellitus and sexual function in middle-aged and older women. *Obstet Gynecol* 2012;120 (2 Pt 1):331–40.
29. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259–66.
30. McCall-Hosenfeld JS, Jaramillo SA, Legault C, Freund KM, Cochrane BB, Manson JE, et al. Correlates of sexual satisfaction among sexually active postmenopausal women in the Women's Health Initiative—observational study. *J Gen Intern Med* 2008;23:2000–9. Epub : Le 7 octobre 2008.
31. Castelo-Branco C, Palacios S, Combalia J, Ferrer M, Traveria G. Risk of hypoactive sexual desire disorder and associated factors in a cohort of oophorectomized women. *Climacteric* 2009;12:525–32.
32. Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause* 2007;14:586–91.
33. Trompeter S, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Sexual activity and satisfaction in healthy community-dwelling older women. *Am J Med* 2012;125:37–43.
34. Buster J, Kingsberg S, Kilpatrick C. Female sexual dysfunction [practice bulletin]. *Ob-Gyn* 2011;119:996–1003.
35. Stahl S. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:821–2.
36. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009;6:1506–33.
37. Salonia A, Giraldi A, Chivers ML, Georgiadis JR, Levin R, Maravilla KR, et al. Physiology of women's sexual function; basic knowledge and new findings. *J Sex Med* 2010;8:2637–60.
38. Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e rév. Genève : Organisation mondiale de la santé; 1992.
39. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^e éd., text rev, Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
40. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888–93.
41. Basson R. Is it time to move on from “hypoactive sexual desire disorder”? *Menopause* 2010;17:1097–8.
42. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–953.
43. Labrie F, Marel C, Bulser J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: Role of the ovary? *Menopause* 2011;18:30–43.
44. Davis SR, Burger HG. The role of androgen therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:165–75.
45. Basson R, Brotto L, Petkau A, Fernand L. Role of androgens in women's sexual dysfunction. *Menopause* 2010;17:962–71.
46. 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257–71.

47. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual function. *J Sex Med* 2009;6:603–16.
48. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, Castelo-Branco C, Graziottin A, Kenemans P, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20.
49. Archer D. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203.
50. Modelska K, Litwach S, Ewing SK, Yaffe K. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas* 2004;49:124–33.
51. Tan O, Bradshaw K, Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109–17.
52. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661–67.
53. Sarrel P. Sexual dysfunction: treat or refer. *Obstet Gynecol* 2005;106:834–9.
54. Martin-Morales A, Graziottin A, Jaoude GB, Debruyne F, Buvat J, Beneke M, et al. Improvement in sexual quality of life of the female partner following vardenafil treatment of men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2011;8:2831–40.
55. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482–8.
56. Basson R. Sexuality and sexual disorders. *Clinical Updates in Women's Health Care*. Washington, DC; American College of Obstetricians and Gynecologists 2014:50–53.
57. Kingsberg S. The Hypoactive Sexual Desire Disorder Registry to characterize the natural history and outcomes of women with hypoactive sexual desire disorder. *Menopause* 2012;19:379–81.
58. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302–20.
59. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001500.
60. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:355–69.
61. Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Giroa MJ, Zinaman MJ; The Dyspareunia Study Group. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:247–56.
62. Panay N, Fenton A. The role of testosterone in women. *Climacteric* 2009;12:185–7.
63. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004509.
64. Davis SR, Goldstat R, Papalia MA, Shah S, Kulkani J, Donath J, et al. Effects of aromatase inhibitors on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone; a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:37–45.
65. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682–8.
66. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105 (5 Pt 1):944–52.
67. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582–9.
68. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226–33. Epub : Le 12 juillet 2005.
69. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, Rees M, et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:387–96.
70. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause* 2006;13:770–9.
71. Kingsberg S, Shifren J, Wekselman K, Rodenberg C, Koochaki P, De Rogatis L. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2007;4:1001–8.
72. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al; APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17.
73. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:121–31.
74. El-Hage G, Eden JA, Manga RZ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. *Climacteric* 2007;10:335–43.
75. Nathost-Boos J, Floter A, Jarkander-Rolff M, Carlstrom K, von Schoultz B. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido: effects on sexuality and psychological general well-being. *Maturitas* 2006;53:11–8.
76. Sante RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7 Suppl 1):S1–66.
77. Al-Imari L, Wolfman WL. The safety of testosterone therapy in women. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:859–65.
78. Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in HSDD. *J Sex Med* 2012;9:1134–48.
79. Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, Simon JA. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:39–48.
80. van Staa TP, Sprafka JM. Study of adverse outcomes in women using testosterone therapy. *Maturitas* 2009;62:76–80. Epub : Le 24 décembre 2008.
81. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös M, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med* 2008;5:646–56.
82. Panjari M, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence. *Maturitas* 2010;66:172–9.

83. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–31.
84. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888–902.
85. Maserejian NN, Shifren J, Parish SJ, Segraves RT, Huang L, Rosen RC. Sexual arousal and lubrication problems in women with clinically diagnosed hypoactive sexual desire disorder: preliminary findings from the hypoactive sexual desire disorder registry for women. *J Sex Marital Ther* 2012;38:41–62.
86. Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, et al. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther* 2001;27:411–20.
87. Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:367–77.
88. Billups KL, Berman L, Berman J, Metz ME, Glennon ME, Goldstein I. A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2001;27:435–41.
89. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in estrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *BJOG* 2003;110:1014–24.
90. Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman JR, Croft HA, Debattista C, Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:395–404.
91. Sipski MI, Rosen RC, Alexander LJ, Hamer RM. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology* 2000;55:812–5.
92. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:823–7.
93. Murell SA, Himmelfarb S, Wright K. Prevalence of depression and its correlates in older adults. *Am J Epidemiol* 1983;117:173–85.
94. Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12(1):PCC.08r00747.
95. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohn LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: The Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29–36.
96. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:385–97.
97. Johannes CB, Clayton AH, Odom DM, Rosen RC, Russo PA, Shifren JL, et al. Distressing sexual problems in United States women revisited: prevalence after accounting for depression. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1698–706.
98. Fooladi E, Bell RJ, Davis SR. Management strategies in SSRI-associated sexual dysfunction in women at midlife. *Climacteric* 2012;15:306–16.
99. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:62–7.
100. Kingsberg S. The impact of premature ovarian insufficiency on sexual function. *Menopause* 2011;18:246–7.
101. Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Calis KA, Corrigan EC, Troendle JF, Nelson LM. Sexual function in young women with spontaneous 46XX primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2008;90:1805–11.
102. Van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31.
103. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6.
104. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27–36.
105. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Management of gynecologic issues in women with breast cancer. Practice Bulletin No. 126, March 2012. *Obstet Gynecol* 2012;119:666–82.
106. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. *Maturitas* 2010;66:397–407.
107. Bradford A. Sexual outcomes of aromatase inhibitor therapy in women with breast cancer: time for intervention. *Menopause* 2013;20:128–9.
108. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med* 2011;8:294–302.
109. Baumgart J, Nilsson K, Stavreus Evers A, Kunovac Kallak T, Sundström Poromaa I. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20:162–8.
110. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584–7. Epub : Le 27 janvier 2006.
111. Pfeiler G, Glatz C, Konigsberg R, Geisendorfer T, Fink-Retter A, Kubista E, et al. Vaginal estradiol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climacteric* 2011;14:339–44.
112. Bober SL, Varela VS. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol* 2012;30:3712–19.
113. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, Low WY, Meuleman EJ, Sadovsky R, et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):337–48.

ANNEXE

Bref questionnaire sur les symptômes sexuels chez la femme

Veillez répondre aux questions suivantes au sujet de votre fonction sexuelle générale.

1. Êtes-vous satisfaite de votre fonction sexuelle?
 Oui Non
2. Depuis quand vivez-vous de l'insatisfaction envers votre fonction sexuelle?
3. Nature de vos problèmes en matière de fonction sexuelle :
(cochez toutes les catégories applicables)
 Peu ou pas d'intérêt envers la sexualité
 Diminution des sensations génitales
 Diminution de la lubrification vaginale (sécheresse)
 Difficulté à atteindre l'orgasme
 Douleur pendant les relations sexuelles
 Autres
4. Quel est le problème le plus dérangent? (Encerclez votre réponse)
1 2 3 4 5 6
5. Aimeriez-vous en discuter avec votre médecin?
 Oui Non

Réimprimé (sous forme modifiée) avec la permission de Hatzichristou et coll.¹¹³

Médecine complémentaire et parallèle

Les femmes âgées de 45 à 64 ans sont de grandes utilisatrices de produits et de techniques de MCP (y compris les produits naturels)¹. Le *US National Center for Complementary and Alternative Medicine*² (NCCAM) a défini la MCP comme étant « un groupe diversifié de systèmes, de pratiques et de produits médicaux et de santé qui ne sont pas généralement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle ». Le NCCAM classe la MCP en cinq groupes principaux : systèmes médicaux parallèles, interventions sur la relation de l'esprit et du corps, traitements fondés sur des principes biologiques (y compris les PSN), méthodes corporelles et de manipulation, et traitements fondés sur l'énergie.

Il existe un besoin criant d'information détaillée au sujet de la MCP au sein de la population; les fournisseurs de soins de santé devraient donc chercher à être en mesure de répondre aux questions de leurs patientes à cet égard et de les guider quant à l'utilisation des différents produits pour lesquels nous disposons de données sur l'efficacité et l'innocuité.

Plus de la moitié des femmes périménopausées et postménopausées utilisent un type quelconque de MCP (y compris des traitements alimentaires et à base de plantes médicinales, la gestion du stress, l'acupuncture et la massothérapie) pour contrer leurs symptômes ménopausiques (dont les bouffées de chaleur, les douleurs articulaires, les troubles du sommeil, la perte de mémoire, les problèmes d'humeur et la fatigue)^{3,4}. Les fournisseurs de soins de santé doivent donc relever le défi suivant : intégrer la thérapeutique sans ordonnance factuelle dans le cadre d'un processus décisionnel partagé, au fur et à mesure que s'accroît la demande de la part des patientes quant à l'offre de traitements de rechange pour le soulagement des symptômes ménopausiques.

Il va sans dire que le fait de modifier l'alimentation et le mode de vie peut exercer une influence positive sur la santé au-delà de la quarantaine. Les traitements exigeant une modification de l'alimentation et du mode de vie présentent des avantages manifestes. Des facteurs comme l'obésité, l'alimentation, l'exercice et le tabagisme affectent la santé générale de toutes les femmes ménopausées. Un régime

alimentaire faible en gras saturés et en gras trans, et riche en légumes, en fruits, en poissons et en grains entiers est associé à de meilleures issues de santé⁵. Le tabagisme représente un important facteur de risque indépendant de MCV, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique, d'ostéoporose et de certains cancers⁶. Les exercices de port de poids améliorent le bien-être, favorisent l'équilibre et l'agilité, et exercent un effet bénéfique sur la densité osseuse fémorale, la fonction cardiovasculaire et la prévention du gain pondéral^{7,8}. Il s'agit là de recommandations standard pour un mode de vie sain et la prévention des maladies cardiovasculaires et du cancer. Les principes généraux de l'adoption d'un mode de vie sain peuvent exercer un effet positif sur les sueurs nocturnes et les bouffées de chaleur qui affectent les femmes ménopausées, puisqu'il a été démontré que le tabagisme, la consommation d'alcool et le fait de présenter un IMC élevé entraînent une augmentation du risque relatif de bouffées de chaleur⁹. Le gain de poids connu au cours de la transition ménopausique peut être minimisé au moyen d'une restriction calorique modérée et d'une légère augmentation de l'activité physique¹⁰. Le défi réside dans l'assiduité : en effet, malgré les bienfaits établis de l'apport de modifications en ce qui concerne l'alimentation et le mode de vie, l'assiduité quant à ces modifications demeure souvent faible.

PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Règlements canadiens

Le Règlement sur les produits de santé naturels (RPSN) est entré en vigueur le 1^{er} janvier 2004 et est géré par la Direction des produits de santé naturels (DPSN), soit une division de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada. Le RPSN a pour objectif de « veiller à ce que les Canadiens puissent avoir facilement accès à des produits de santé naturels qui sont sécuritaires, efficaces et de grande qualité, tout en respectant la liberté de choix ainsi que la diversité philosophique et culturelle ». Le RPSN définit les PSN comme étant un sous-ensemble de médicaments. Avant 2004, les produits qui relèvent maintenant de la définition de ce qui constitue un PSN étaient vaguement répartis en deux catégories : aliments ou médicaments; bon nombre

Tableau 9.1 Références choisies

- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines, 2^e éd. London: The Pharmaceutical Press; 2002.
- Boon H, Smith M. The complete natural medicine guide to the 50 most common medicinal herbs. Toronto: Robert Rose; 2003.
- Brinker F. Herb contraindications and drug interactions, 3^e éd. Sandy, Oregon: Eclectic Medical Publications; 2001. (Mises à jour disponibles en ligne)
- Chandler F, editor. Herbs: everyday reference for health professionals. Ottawa: Canadian Pharmacists Association and Canadian Medical Association; 2000.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP modules, 2^e éd. New York: ESCOP, George Thieme Verlag and Thieme New York; 2003.
- Jellin JM, Batz F, Hitchens K. Pharmacist's letter/prescriber's letter: natural medicines comprehensive database. Stockton, California: Therapeutic Research Faculty; 2003. (Disponible en version texte, CD ou en ligne)
- Organisation mondiale de la Santé. WHO monographs on selected medicinal plants. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1999. (Volumes 2 et 3 aussi disponibles)

de ces produits étaient néanmoins vendus de façon non conforme sur le marché canadien. Parmi les PSN, on trouve ce qui suit : les suppléments vitaminiques, y compris les copies synthétiques; les suppléments de minéraux; les plantes ou les matières végétales, les algues, les bactéries, les champignons ou les matières animales non humaines, y compris les extraits, les isolats et les copies synthétiques de ces substances; les acides gras essentiels, y compris les copies synthétiques; les acides aminés, y compris les copies synthétiques; les médicaments traditionnels, comme les médicaments issus de la médecine traditionnelle chinoise; les médicaments homéopathiques; les produits issus de la robotique; et les enzymes.

Les PSN nécessitent une approbation préalable à la mise en marché de la part de la DPSN avant d'être commercialisés au Canada. Les PSN approuvés ont un numéro de produit naturel de huit chiffres apparaissant sur l'étiquette principale. Pour obtenir un tel numéro auprès de la DPSN, un promoteur doit fournir des preuves quant à l'innocuité et à l'efficacité du produit dans les conditions d'utilisation apparaissant sur l'étiquette. De plus, le RPSN établit des exigences en matière de signalement des événements indésirables, de tenue d'essais cliniques, de fabrication, d'emballage, d'étiquetage, d'importation et de distribution en ce qui concerne les PSN. Les praticiens peuvent consulter le statut des produits approuvés, ainsi que leurs allégations approuvées en consultant la Base de données des produits de santé naturels homologués (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php>).

Le signalement des réactions indésirables constitue une partie importante de l'évaluation de l'innocuité et de la gestion du risque de façon continue. Les fournisseurs de soins de santé et les patientes peuvent signaler toute

réaction indésirable en utilisant les formulaires se trouvant dans le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, publié par l'Association des pharmaciens canadiens (<http://www.pharmacists.ca/>), ou en consultant le site MedEffet Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>).

La fabrication, l'emballage, l'étiquetage et l'importation des PSN sont des activités requérant une licence. La liste des titulaires de licence d'exploitation approuvés peut être consultée à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-site-exploit/sl-list-le-fra.php>.

On conseille aux consommatrices de n'acheter que les marques comportant un numéro de produit naturel sur l'étiquette principale, afin de s'assurer d'avoir en main des produits de grande qualité et ayant fait l'objet d'un examen quant à leur formulation, à leur étiquetage, à leurs allégations et à leurs consignes pour une utilisation sûre (y compris les interactions médicamenteuses possibles). Les Tableaux 9.1 et 9.2 présentent une liste de références générales triées sur le volet et de sites Web recommandés pour effectuer des recherches quant aux PSN, tandis que le Tableau 9.3 résume les données factuelles quant aux PSN.

Phytoestrogènes

Les phytoestrogènes (le PSN ayant été le plus étudié en ce qui a trait aux troubles ménopausiques) sont des composés tirés de plantes qui pourraient être considérés comme des MSRO, compte tenu du fait qu'ils présentent des propriétés tant œstrogéniques qu'anti-œstrogéniques. Les phytoestrogènes peuvent être répartis en trois groupes principaux : isoflavones, lignanes et coumestanes. Les isoflavones sont présentes en fortes concentrations dans les fèves de soja, les produits de soja (comme le tofu) et le trèfle rouge. Les graines de lin sont les principales sources de lignanes¹¹.

Tableau 9.2 Sites Web recommandés

Organisation	Site Web*
Direction des produits de santé naturels, Santé Canada	http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index-fra.php De nombreux liens offrent des renseignements additionnels sur les PSN, y compris la Base de données des produits de santé naturels homologués.
<i>American Botanical Council</i>	http://www.herbalgram.org Ressource en ligne offrant des nouvelles et des renseignements sur les produits à base de plantes médicinales.
<i>Cochrane Consumer Network</i>	http://www.cochrane.org/consumers/homepage.htm Renseignements sur la participation des consommateurs dans le cadre de la <i>Cochrane Collaboration</i> .
<i>European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO)</i>	http://www.escop.com Organisme visant à faire progresser le statut scientifique de la phytothérapie.
<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York</i>	http://www.mskcc.org Fournit des renseignements à l'intention des oncologues et des professionnels de la santé, dont un résumé clinique sur les herbes, les plantes médicinales et d'autres produits; des détails sur les composants, les effets indésirables, les interactions et les avantages et problèmes possibles; et des évaluations portant sur des traitements de rechange ou expérimentaux contre le cancer, ainsi que sur des produits touchant les dysfonctions sexuelles.
<i>National Center for Complementary and Alternative Medicine, US National Institutes of Health</i>	http://nccam.nih.gov Étudie des pratiques de médecine complémentaire et parallèle au moyen de méthodes scientifiques rigoureuses.
<i>The Richard and Hinda Rosenthal Center for Complementary and Alternative Medicine</i>	http://nyp.org/services/complementary.html Assure la promotion de la création d'un système médical inclusif par l'intermédiaire d'un processus d'enquête scientifique, pour faire en sorte que les pratiques en matière de santé des autres cultures soient mieux comprises et intégrées au sein des pratiques médicales occidentales.

*Dernière consultation : Mars 2014.

Les isoflavones sont les phytoestrogènes qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études dans le contexte de la ménopause. Bien qu'au moins trois analyses systématiques ayant évalué l'efficacité des isoflavones quant aux symptômes ménopausiques aient été publiées au cours des quelques dernières années, leurs résultats sont toujours non concluants¹²⁻¹⁴. En fait, les difficultés liées à la comparaison des sources d'isoflavones (trèfle rouge, soja), l'incapacité de neutraliser les effets d'autres sources alimentaires de phytoestrogènes, les difficultés liées à l'identification de modificateurs potentiels de l'effet des isoflavones (comme les facteurs génétiques et les différences personnelles en ce qui concerne le métabolisme des phytoestrogènes et la capacité de produire de l'equol¹¹) et les vices de méthodologie pourraient limiter l'interprétation des résultats de ces méta-analyses. Les auteurs de l'analyse systématique publiée en 2009¹³ ont mené une analyse de sous-groupe en fonction de l'état ménopausique (périménopause ou postménopause), de la gravité des symptômes et du type / de la posologie des phytoestrogènes; ils en sont venus à la conclusion que les phytoestrogènes pourraient constituer une forme de traitement de rechange chez les femmes qui en sont aux débuts de la ménopause et qui connaissent des symptômes

allant de légers à modérés, la génistéine ne étant le composé le plus efficace à cette fin. Le rapport de 2011 de la NAMS¹⁵ en est venu à la même conclusion : « Les isoflavones à base de soja comptent une efficacité modeste pour ce qui est de l'atténuation des symptômes ménopausiques; les suppléments qui contiennent des proportions accrues de génistéine ou une teneur accrue en S(Y)-equol pourraient offrir plus d'avantages. » Santé Canada a publié une monographie sur les PSN contenant des extraits ou des isolats de fèves de soja (consultable à partir de la liste alphabétique des monographies [<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdipsn/monosReq.do?lang=fra>] qui apparaît dans la Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels) et a approuvé des produits en ce qui concerne des allégations liées à l'atténuation de la perte de densité minérale osseuse (lorsque les produits en question sont utilisés conjointement avec des quantités adéquates de calcium et de vitamine D) et à l'atténuation possible des symptômes ménopausiques graves et fréquents. Un certain nombre d'articles publiés au sujet des isoflavones de trèfle rouge indiquent également un effet modeste de ces produits pour ce qui est de l'atténuation des symptômes ménopausiques, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés

Tableau 9.3 Symptômes ménopausiques et PSN : Résumé des principaux résultats factuels

PSN	Type de résultats	Résultats principaux
Phytoestrogènes		
Isoflavones	3 analyses systématiques ¹²⁻¹⁴	Résultats toujours non concluants. Les suppléments qui contiennent des proportions accrues de génistéine ou une teneur accrue en equol pourraient offrir plus d'avantages ¹⁵ .
Graines de lin	4 ECR	Aucun avantage par comparaison avec un placebo ²⁴⁻²⁷ .
Actée à grappes noires	2 analyses systématiques ^{40,41}	Aucun effet significatif, par comparaison avec un placebo ou avec l'HT, sur la fréquence ou l'intensité des bouffées de chaleur et sur la qualité de vie.
Millepertuis	1 essai clinique ⁴⁶	Amélioration significative de la qualité de vie (dans le contexte particulier de la ménopause) et atténuation des troubles du sommeil. Aucun effet significatif sur la fréquence ou l'intensité des bouffées de chaleur.

selon une posologie d'environ 80 mg/j¹⁶⁻²³. Les produits contenant des isoflavones de soja et de trèfle rouge qui ont été approuvés par Santé Canada peuvent être identifiés en effectuant une recherche dans la Base de données des produits de santé naturels homologués.

Trois des quatre études ayant évalué l'effet des graines de lin sur les symptômes ménopausiques n'ont signalé l'obtention d'aucun avantage par comparaison avec un placebo²⁴⁻²⁷.

Bien que les résultats de deux analyses systématiques aient avancé que les isoflavones exerçaient un effet protecteur en matière de densité osseuse, un essai clinique de deux ans a constaté qu'un extrait d'isoflavone (200 mg une fois par jour) n'était pas supérieur à un placebo pour ce qui est de l'atténuation de la perte osseuse ou du renouvellement des cellules osseuse chez les femmes ménopausées²⁸⁻³⁰. Un essai clinique d'un an n'a constaté aucun effet de la part des graines de lin (à raison de 40 g une fois par jour) sur la densité minérale osseuse fémorale ou lombaire²⁴.

Une méta-analyse (ne s'étant pas limitée à une population ménopausée) s'est penchée sur l'effet de sous-catégories de phytoestrogènes (dont les extraits d'isoflavone et les sources alimentaires d'isoflavone) sur les facteurs de risque cardiovasculaire³¹. L'analyse a indiqué que l'utilisation à long terme de protéines de soja entraînait une baisse significative de la tension artérielle diastolique et des taux de cholestérol LDL, mais qu'elle n'exerçait aucun effet sur les taux de cholestérol HDL. La consommation d'aliments de soja a été associée à une amélioration significative en ce qui concerne les tensions artérielles systolique et diastolique. Les extraits d'isoflavone n'ont été associés à une baisse significative que dans le cas de la tension artérielle systolique. Les résultats d'une autre méta-analyse évaluant l'effet de la consommation de graines de lin sur le profil lipidique n'ont permis de déboucher sur aucune conclusion : une baisse n'affectant que le taux de

cholestérol LDL n'a été constatée que chez des femmes hypercholestérolémiques³².

La question de savoir si les phytoestrogènes sont associés au cancer hormonodépendant fait toujours l'objet d'un grand nombre de recherches et d'un intense débat. En effet, les effets négatifs qu'exerceraient les phytoestrogènes sur le cancer du sein sont presque exclusivement soutenus par des études menées *in vitro* ou sur des modèles animaux³³. Une récente analyse systématique (comptant une méta-analyse), laquelle englobait 14 études observationnelles, a constaté que l'apport en isoflavones de soja était inversement proportionnel au risque de cancer du sein (RR, 0,89; IC à 95 %, 0,79 - 0,99). Toutefois, cet effet protecteur n'a été constaté que chez des participantes asiatiques (RR, 0,76; IC à 95 %, 0,65 - 0,86) et non au sein de populations occidentales (RR, 0,97; IC à 95 %, 0,87 - 1,06)³⁴. L'étude prospective LACE³⁵ s'est penchée sur l'apport en soja et sur la récurrence du cancer du sein en fonction de l'utilisation ou non de tamoxifène chez près de 2 000 femmes ayant fait l'objet d'un suivi pendant six ans. Les résultats ont semblé indiquer que l'apport en soja selon des niveaux comparables à ceux que l'on constate au sein des populations asiatiques était associé à un risque moindre de récurrence chez les femmes qui avaient été traitées au moyen de tamoxifène. Une récente méta-analyse ayant englobé 11 études prospectives et 6 études cas-témoins a constaté une relation inversement proportionnelle entre l'apport en lignanes et le cancer du sein chez des femmes postménopausées³⁶. Enfin, une méta-analyse de grande envergure ayant englobé 174 essais cliniques en est venue à la conclusion que les phytoestrogènes présentaient un profil sûr à court terme et que les risques de saignements vaginaux, d'hyperplasie endométriale, de cancer de l'endomètre et de cancer du sein ne connaissaient pas une hausse significative chez les utilisatrices de phytoestrogènes³⁷. Toutefois, la durée moyenne du suivi n'était que de 6,2 mois.

En conclusion, nous ne pouvons nous attendre à obtenir un essai clinique doté de la puissance statistique nécessaire pour régler une fois pour toutes la question de l'association entre le cancer du sein et les phytoestrogènes. Les conseils que nous offrons à nos patientes se doivent d'être fondés sur la littérature disponible. À la lumière des données actuelles, il semble que les phytoestrogènes pourraient être utilisés en toute sûreté chez les femmes ménopausées atteintes du cancer du sein; toutefois, nous devrions inciter les femmes qui cherchent à se renseigner sur l'utilisation de phytoestrogènes à intégrer ceux-ci, de préférence, à leur régime alimentaire.

Actée à grappes noires

L'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) est une grande plante vivace de la famille des *Ranunculaceae* qui pousse dans les forêts de l'Est du Canada et des États-Unis; son utilisation a été inscrite à la pharmacopée américaine pour la première fois au 19^e siècle. L'actée à grappes noires est utilisée en Allemagne depuis le début des années 1940 à titre d'agent naturel pour le soulagement du syndrome prémenstruel, des crampes menstruelles et des symptômes ménopausiques^{38,39}. Deux analyses systématiques menées en 2012 se sont penchées sur la question de savoir si l'actée à grappes noires exerce un effet factuel sur les symptômes ménopausiques. La revue systématique Cochrane, laquelle englobait 16 essais cliniques, n'est parvenue à constater aucun effet significatif de l'actée à grappes noires, par comparaison avec un placebo ou l'HT, sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur et sur la qualité de vie⁴⁰. La deuxième de ces analyses systématiques en est venue à la même conclusion, sauf pour ce qui est d'un effet significatif exercé par une combinaison d'actée à grappes noires et de millepertuis⁴¹. Plusieurs exposés de cas traitant de lésions hépatiques chez des patientes utilisant de l'actée à grappes noires ont été publiés. Toutefois, Naser et coll.⁴² n'ont constaté aucun signe d'hépatotoxicité en ce qui concerne l'actée à grappes noires dans le cadre de leur méta-analyse d'ECR.

Santé Canada a publié une monographie pour l'actée à grappes noires (consultable à partir de la liste alphabétique des monographies [<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdipsn/monosReq.do?lang=fra>] qui apparaît dans la Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels); des produits d'actée à grappes noires offerts sur le marché allèguent qu'ils sont en mesure de contribuer au soulagement des symptômes associés à la ménopause. Les produits qui ont été approuvés peuvent être identifiés en effectuant une recherche dans la Base de données des produits de santé naturels homologués.

Millepertuis

Il a été démontré, dans le cadre de plusieurs méta-analyses, que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) était efficace

contre la dépression allant de bénigne à modérée⁴³⁻⁴⁵. Un seul essai clinique a été mené auprès de femmes symptomatiques. Par comparaison avec un placebo, le millepertuis (à raison de 300 mg, trois fois par jour) a entraîné une amélioration significative de la qualité de vie (dans le contexte particulier de la ménopause) et une atténuation des troubles du sommeil chez des femmes ménopausées symptomatiques. Toutefois, les différences entre les deux groupes en matière de bouffées de chaleur (nombre et intensité) n'ont pas été significatives⁴⁶. Il a été démontré qu'une combinaison de millepertuis et d'actée à grappes noires exerçait un effet positif significatif sur les symptômes ménopausiques³². Le millepertuis entre en interaction avec de nombreux médicaments; toutefois, une étude de surveillance de grande envergure ayant été menée auprès de 14 245 patientes a indiqué que la fréquence des effets indésirables était 10 fois moindre dans le cas du millepertuis, par comparaison avec les antidépresseurs synthétiques⁴⁷. Santé Canada a publié une monographie pour le millepertuis (consultable à partir de la liste alphabétique des monographies [<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdipsn/monosReq.do?lang=fra>] qui apparaît dans la Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels); des produits de millepertuis offerts sur le marché allèguent qu'ils sont en mesure de promouvoir un bon équilibre de l'humeur et de contribuer à l'atténuation des troubles du sommeil associés au déséquilibre de l'humeur. Les produits qui ont été approuvés peuvent être identifiés en effectuant une recherche dans la Base de données des produits de santé naturels homologués.

Autres PSN

Nous ne disposons d'aucune donnée factuelle soutenant quelque effet significatif sur le plan clinique que ce soit pour ce qui est du dong quai, du ginseng, de l'huile d'onagre, de l'igname velue (*Dioscorea villosa*), du ginkgo ou des formulations de plantes médicinales chinoises, par comparaison avec un placebo, en ce qui concerne l'atténuation des symptômes ménopausiques^{48,49}.

AUTRES MCP

Il existe d'autres approches de MCP (qui n'ont pas recours aux PSN) qui permettent la prise en charge des symptômes ménopausiques. L'apport de modifications au mode de vie (dont les pratiques permettant de réduire la température profonde du corps, comme l'utilisation d'un ventilateur, le fait de porter des vêtements en plusieurs couches et la consommation de boissons et d'aliments froids) pourrait contribuer temporairement à l'atténuation des sueurs nocturnes et des bouffées vasomotrices.

L'acupuncture est l'un des types de MCP les plus attrayants à être proposés pour de nombreuses indications médicales. L'acupuncture est définie comme étant la pratique d'insérer une ou des aiguilles dans certains points du corps à des fins thérapeutiques⁵⁰. Ces points peuvent également être stimulés par pression manuelle (digitopuncture), au moyen de l'application de faibles courants électriques par l'intermédiaire des aiguilles insérées (électro-acupuncture) et au moyen de lasers. Deux analyses systématiques récentes n'ont pas permis l'obtention de données suffisantes pour déterminer l'efficacité de l'acupuncture dans la prise en charge des SVM^{51,52}. Le nombre, l'envergure et la qualité des ECR menés sont encore trop faibles pour permettre la formulation de conclusions définitives.

Des techniques d'intervention sur la relation de l'esprit et du corps (dont le yoga, la relaxation, la méditation, l'hypnose et le tai chi) ont été mises à l'essai, dans le cadre de plusieurs essais cliniques, pour ce qui est de la prise en charge de la douleur et d'autres troubles médicaux chroniques; toutefois, le nombre de données dont nous disposons au sujet de l'effet potentiel de ces techniques sur les symptômes ménopausiques est trop faible pour permettre la formulation de quelque conclusion que ce soit. Quoi qu'il en soit, le tai chi a été associé à un effet positif sur la densité osseuse⁵³ et sur l'équilibre, ainsi qu'à une baisse de la fréquence des chutes, chez les femmes âgées⁵⁴.

Bien que la NAMS recommande la pratique d'exercices pour contrer les symptômes ménopausiques, nous ne disposons d'aucune donnée factuelle permettant de soutenir cette recommandation. En fait, les résultats positifs issus d'une analyse systématique n'ayant couvert qu'un seul essai clinique de faible envergure ne peuvent être utilisés pour formuler des conclusions définitives; les vices de méthodologie que présentaient les autres études visées étaient trop importants pour que celles-ci soient incluses dans cette analyse⁵⁵.

CONCLUSION

Bien que nous constatons la mise en œuvre de plus en plus d'efforts de recherche scientifique standard dans le domaine des MCP, les données factuelles dont nous disposons à l'heure actuelle nous mènent à conclure, de façon inéluctable, que les PSN et les autres formes de MCP sont moins efficaces que l'HTT pour la prise en charge des symptômes ménopausiques. L'effet placebo pourrait expliquer environ 30 % des effets bénéfiques générés par la MCP. Les consommatrices qui décident d'utiliser des PSN devraient être incitées à utiliser des produits ayant été analysés par Santé Canada et, tout comme dans le cas des produits pharmaceutiques, à signaler

toute réaction indésirable. Dans le cadre d'un processus décisionnel partagé, les fournisseurs de soins santé devraient chercher à mettre à jour leurs connaissances au sujet des techniques factuelles de MCP, de façon à pouvoir discuter avec leurs patientes des choix non pharmaceutiques sûrs qui s'offrent à elles pour la prise en charge de leurs symptômes ménopausiques.

Déclaration sommaire

1. La Base de données des produits de santé naturels homologués de Santé Canada dresse la liste des produits dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité ont été évaluées, et dont l'utilisation a été approuvée chez les femmes qui connaissent des symptômes ménopausiques. (III)

Recommandations

1. Les fournisseurs de soins de santé pourraient offrir à leurs patientes l'utilisation des modalités de médecine complémentaire et parallèle dont l'efficacité a été démontrée pour ce qui est de la prise en charge des symptômes ménopausiques légers. (I-B)

RÉFÉRENCES

1. Lunny CA, Fraser SN. The use of complementary and alternative medicines among a sample of Canadian menopausal-aged women. *J Midwifery Womens Health* 2010;55:335-43.
2. Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name? Bethesda, Maryland: NCCAM; 2008. Disponible : <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>. Consulté le 31 janvier 2013.
3. Kupferer EM, Dormire SL, Becker H. Complementary and alternative medicine use for vasomotor symptoms among women who have discontinued hormone therapy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009;38:50-9.
4. Gold EB, Bair Y, Zhang G, Utts J, Greendale GA, Upchurch D, et al. Cross-sectional analysis of specific complementary and alternative medicine (CAM) use by racial/ethnic group and menopausal status: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2007;14:612-23.
5. Lin JS, O'Connor E, Whitlock EP, Beil TL, Zuber SP, Perdue LA, et al. Behavioral counseling to promote physical activity and a healthful diet to prevent cardiovascular disease in adults: update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis no. 79. AHRQ publication no. 11-05149-EF-1. Rockville, Maryland: US Agency for Healthcare Research and Quality; 2010:24-6. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51030>. Consulté le 2 juin 2014.
6. Rees M, Stevenson J. Primary prevention of coronary heart disease in women. *Menopause Int* 2008;14:40-5.
7. Stehr MD, von Lengerke T. Preventing weight gain through exercise and physical activity in the elderly: a systematic review. *Maturitas* 2012;72:13-22.
8. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008;43:521-31.

9. Herber-Gast GC, Mishra GD, van der Schouw YT, Brown WJ, Dobson AJ. Risk factors for night sweats and hot flashes in midlife: results from a prospective cohort study. *Menopause* 2013;20:953–9.
10. Sternfeld B, Dugan S. Physical activity and health during the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:537–66.
11. Pilsakova L, Rieckansky I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res* 2010;59:651–64.
12. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2012;72:157–9.
13. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:1084–97.
14. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007;87:1243–9. Epub : Le 9 mai 2007.
15. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18:732–53.
16. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999;2:85–92.
17. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2007;14:153–9. Epub : Le 18 janvier 2007.
18. Jeri AR. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flashes. *Female Patient* 2002;27:35–7.
19. Nachtigall LB, Fenichel R, La Grega L, Lee WW, Nachtigall L. The effects of isoflavone derived from red clover on vasomotor symptoms, endometrial thickness, and reproductive hormone concentrations in menopausal women [abstr]. Presented at 81st Annual Meeting of the Endocrine Society, June 12–15, 1999, San Diego, California.
20. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999;2:79–84.
21. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002;42:187–93.
22. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:203–7. Epub : Le 26 août 2011.
23. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:207–14.
24. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Legare F, Forest JC, Masse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1390–7.
25. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause* 2006;13:631–42.
26. Simbalista RL, Sauerbronn AV, Aldrighi JM, Areas JA. Consumption of a flaxseed-rich food is not more effective than a placebo in alleviating the climacteric symptoms of postmenopausal women. *J Nutr* 2010;140:293–7.
27. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma S, Daggy BP, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1527–32.
28. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57–64.
29. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2008;67:184–95.
30. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1363–9.
31. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:38–50.
32. Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, Franco OH, Lin X. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 2009;90:288–97.
33. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 2010;31:400–19. Epub : Le 27 mars 2010.
34. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:315–23.
35. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:395–405.
36. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, Linseisen J, Chang-Claude J. Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2010;92:141–53.
37. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2009;122:939–46.e9.
38. Foster S. Black cohosh: a literature review. *HerbalGram* 1999;45:35–50.
39. Beuscher N. *Cimicifuga racemosa* L.-Die Traubensilberkerze - Portrait einer Arzneipflanze. *Z Phytother* 1995:301–10.
40. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007244.
41. Laakmann E, Grajecki D, Doege K, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:703–9.
42. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011;18:366–75.
43. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:239–52.
44. Linde K, Mulrow C, Berner M, Egger M. St John's Wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000448.
45. Roder C, Schaefer M, Leucht S. [Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's wort]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:330–43.
46. Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, Provencher L, Otis H, Dodin S. Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. *Menopause* 2009;16:307–14.

47. Schulz V. Safety of St. John's wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine* 2006;13:199–204.
48. Wang CC, Cheng KF, Lo WM, Law C, Li L, Leung PC, et al. A randomized, double-blind, multiple-dose escalation study of a Chinese herbal medicine preparation (dang gui buxue tang) for moderate to severe menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20:223–31.
49. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010;66:333–43.
50. Nasir LS. Acupuncture. *Prim Care* 2002;29:393–405.
51. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD007410.
52. Ernst E, Lee MS, Choi TY. Acupuncture in obstetrics and gynecology: an overview of systematic reviews. *Am J Chin Med* 2011;39:423–31.
53. Wayne PM, Kiel DP, Krebs DE, Davis RB, Savetsky-German J, Connelly M, et al. The effects of tai chi on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:673–80.
54. Low S, Ang LW, Goh KS, Chew SK. A systematic review of the effectiveness of tai chi on fall reduction among the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:325–31. Epub : Le 16 avril 2008.
55. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2009;63:176–80.

National Office / Bureau national

**CHIEF EXECUTIVE OFFICER /
DIRECTRICE GÉNÉRALE**

Jennifer Blake, MD, FRCSC, MSc – Ottawa

The Society of Obstetricians and
Gynaecologists of Canada /

La Société des obstétriciens et

gynécologues du Canada

780 Echo Drive

Ottawa, Ontario K1S 5R7

tel: (613) 730-4192 or 1-800-561-2416

fax: (613) 730-4314

www.sogc.org

Published for the Society of Obstetricians
and Gynaecologists of Canada by the
Canadian Psychiatric Association /

Publié pour la Société des obstétriciens et
gynécologues du Canada par l'Association
des psychiatres du Canada

141 Laurier Avenue West, Suite 701,

Ottawa, ON K1P 5J3

**Director, Scientific Publications /
Directrice, Publications scientifiques**

Virginia St-Denis

**Periodicals Production Manager /
Gestionnaire, production des périodiques**

Smita Hamzeh

Desktop Publisher / Micro-éditrice

Elizabeth Payne

Proofreader / Correctrice d'épreuves

Candace Taylor

Online publishing / Publication en ligne

Linda Kollesh

Marketing and advertising sales /

Marketing et publicité

Classified advertising /

Annonces classées

Reprints / Tirés à part

Keith Communications Inc.

Marg Churchill

Executive Vice-President

1464 Cornwall Road, Unit #8, Second Floor

Oakville, ON L6J 7W5

Phone: 905-849-7777 or 800-661-5004

Fax: 905-849-1055

mchurchill@keithhealthcare.com

JOGC is indexed by the National Library of
Medicine in Index Medicus and its online
counterpart MEDLINE and included in
NLM's PubMed system.

Le JOGC est répertorié par la National
Library of Medicine dans Index Medicus et
son équivalent en ligne, MEDLINE.

Il est également inclus dans le système
PubMed de la NLM.

All prescription drug advertisements have
been cleared by the Pharmaceutical
Advertising Advisory Board.

Toutes les annonces de médicaments
prescrits ont été approuvées par le Conseil
consultatif de publicité pharmaceutique

