

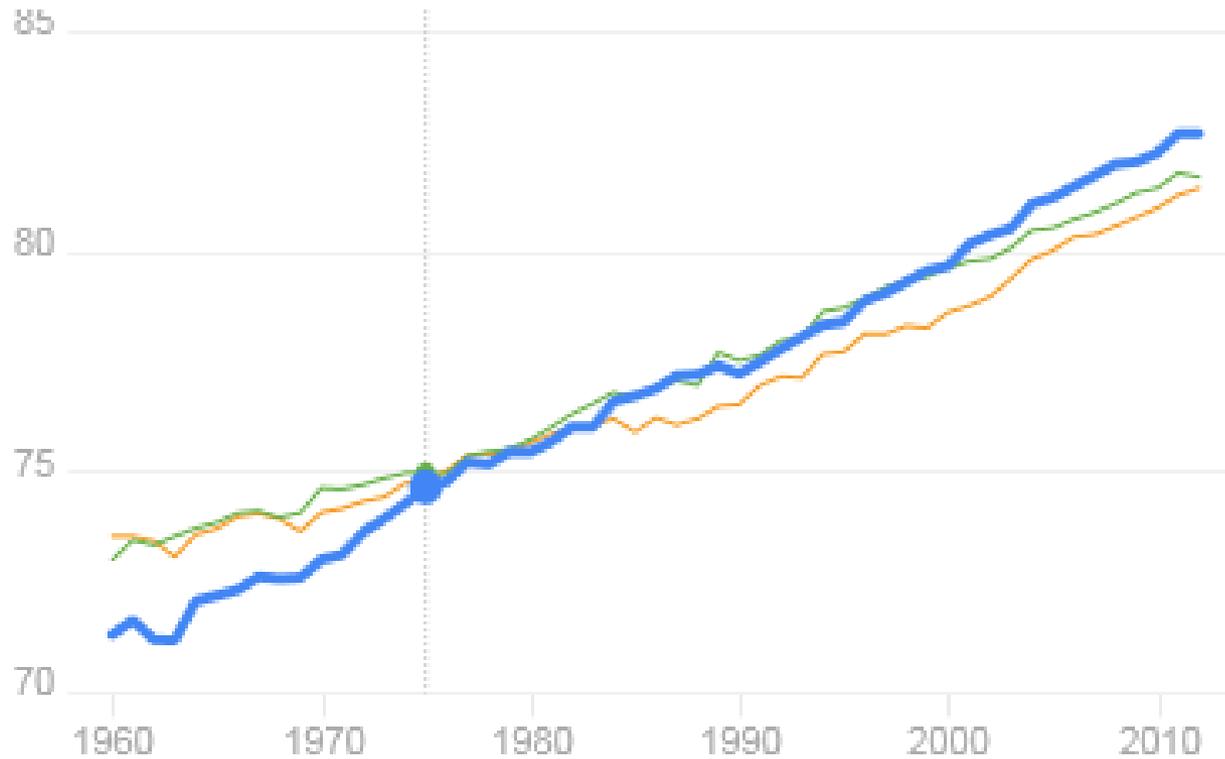
«La ménopause autrement»



Vue par la Dresse Catherine Waeber Stephan, endocrinologue

68 ans, ménopausée, substituée

ESPÉRANCE DE VIE SUISSE 82,7 ANS (2012)

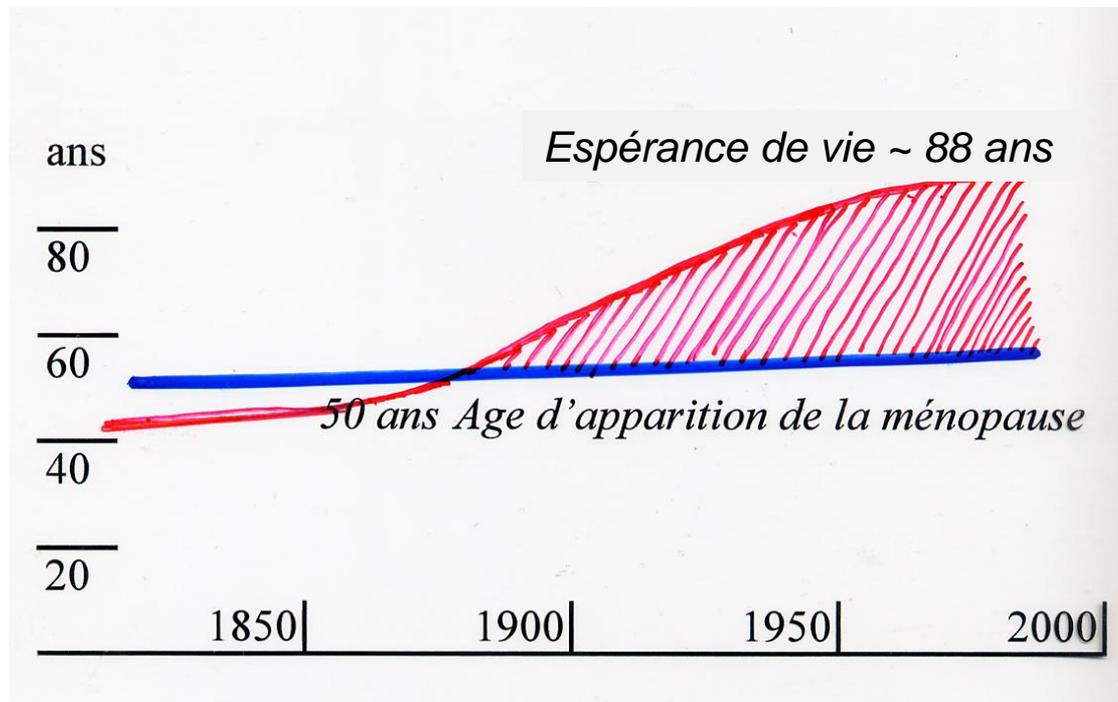


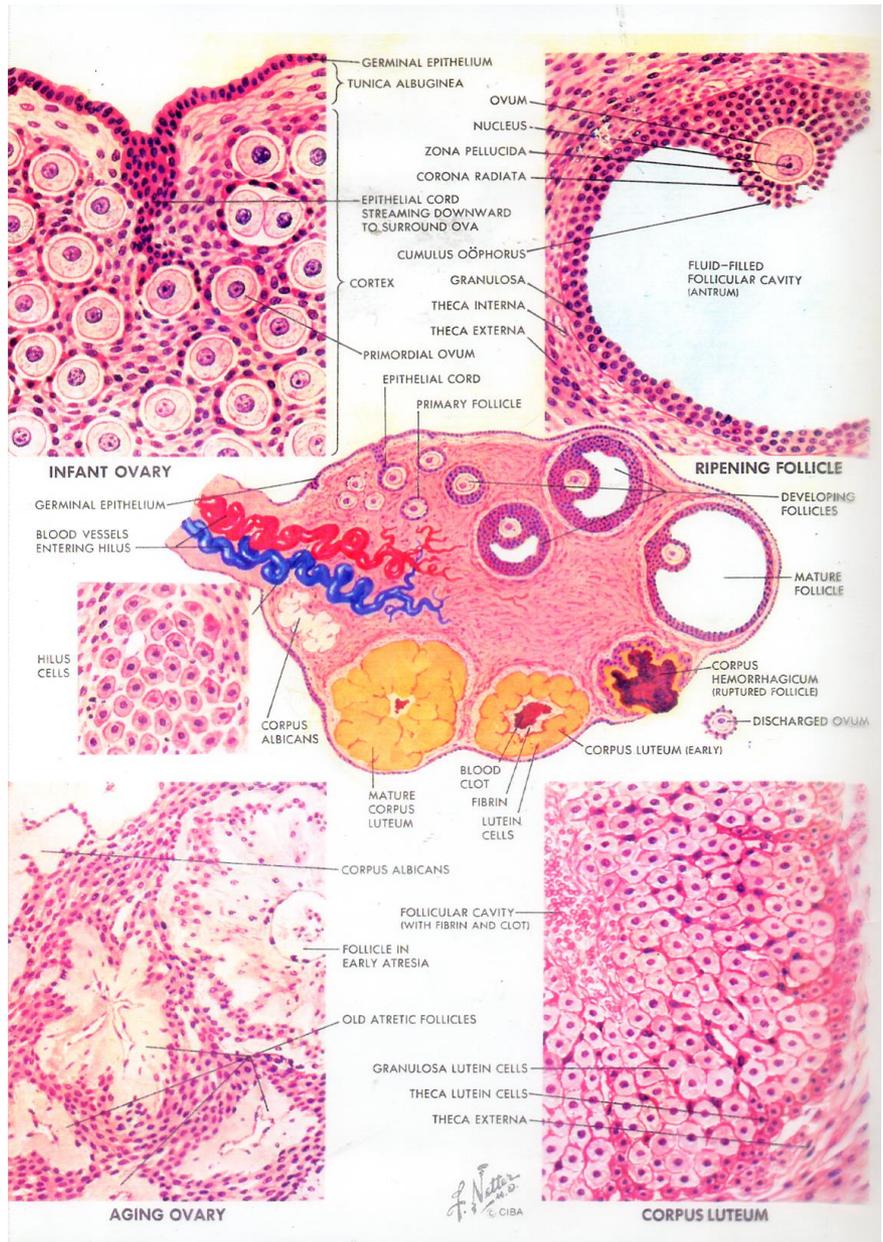
Homme : 79,5 ans

Femme : 84,3 ans

LA MÉNOPAUSE

Une problématique de la 2^{ème} moitié du XX^e siècle





EVOLUTION DE L'ÂGE OVARIEN

(dosage de l'AMH)

20-22 sem. gestation	7 mio	d'ovocytes
A la naissance	1-2 mio	d'ovocytes
A la ménarche	300'000	ovocytes

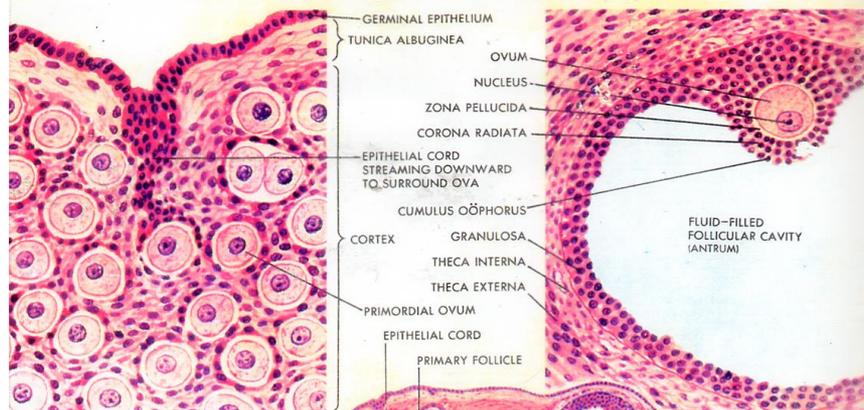
400 ovulations

A la ménopause	0	ovocyte
----------------	---	---------

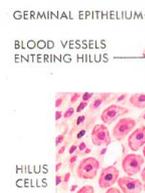
Atrésie folliculaire et apoptose ou
Chronique d'une mort annoncée

100% des femmes sont ménopausées

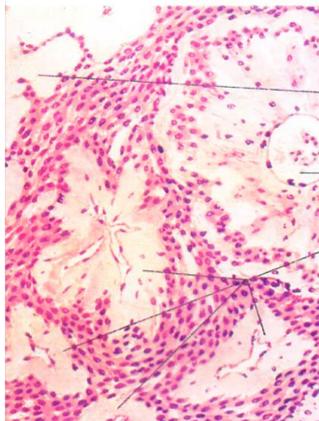
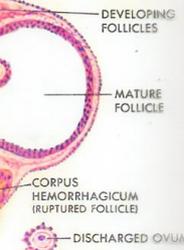
AMH < 3 pmol/l (N 12-38)



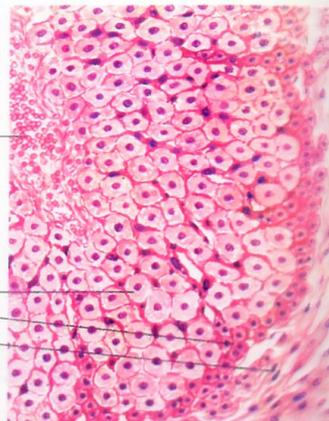
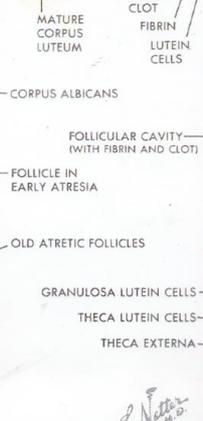
INFANT OVARY



RIPENING FOLLICLE

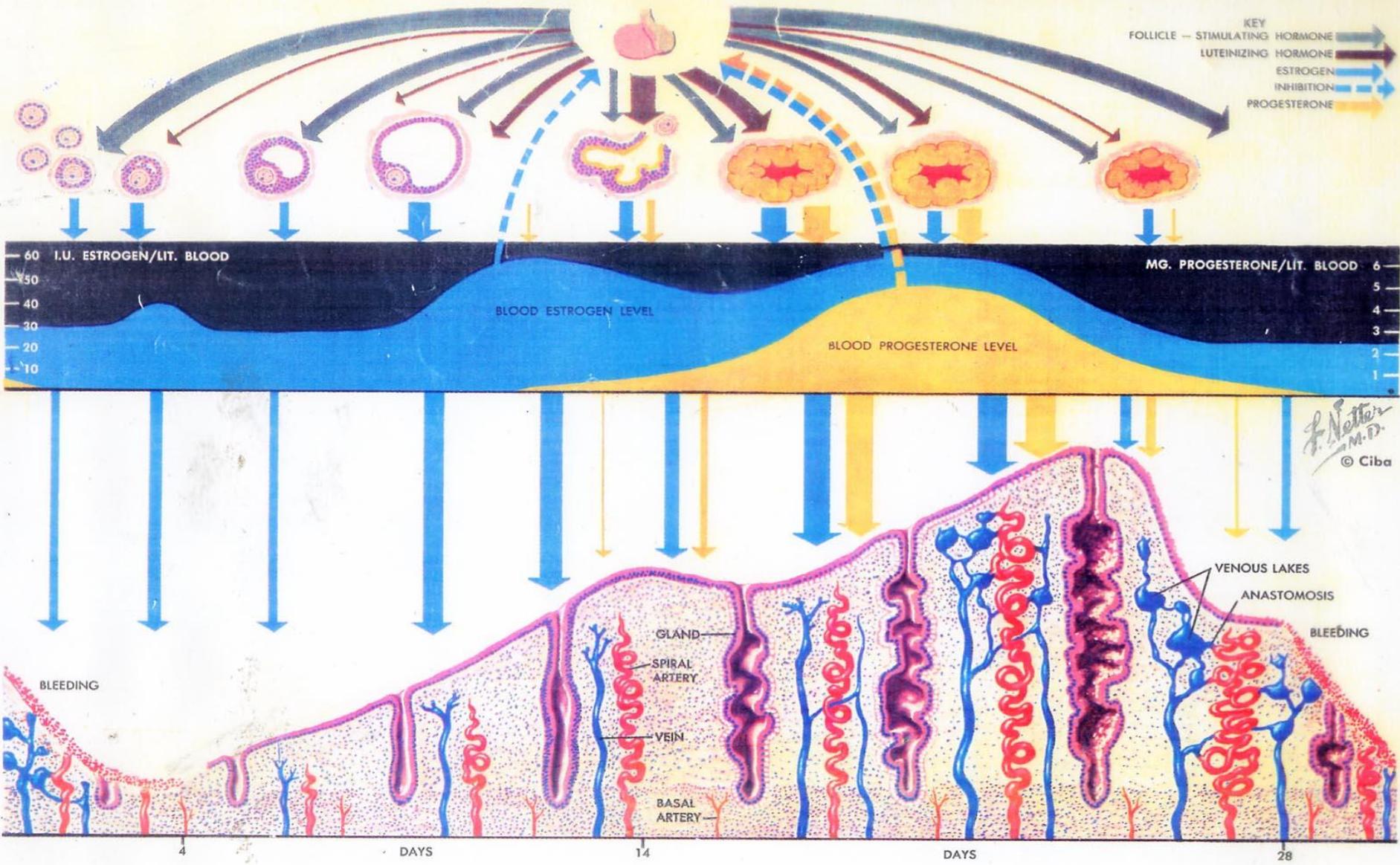


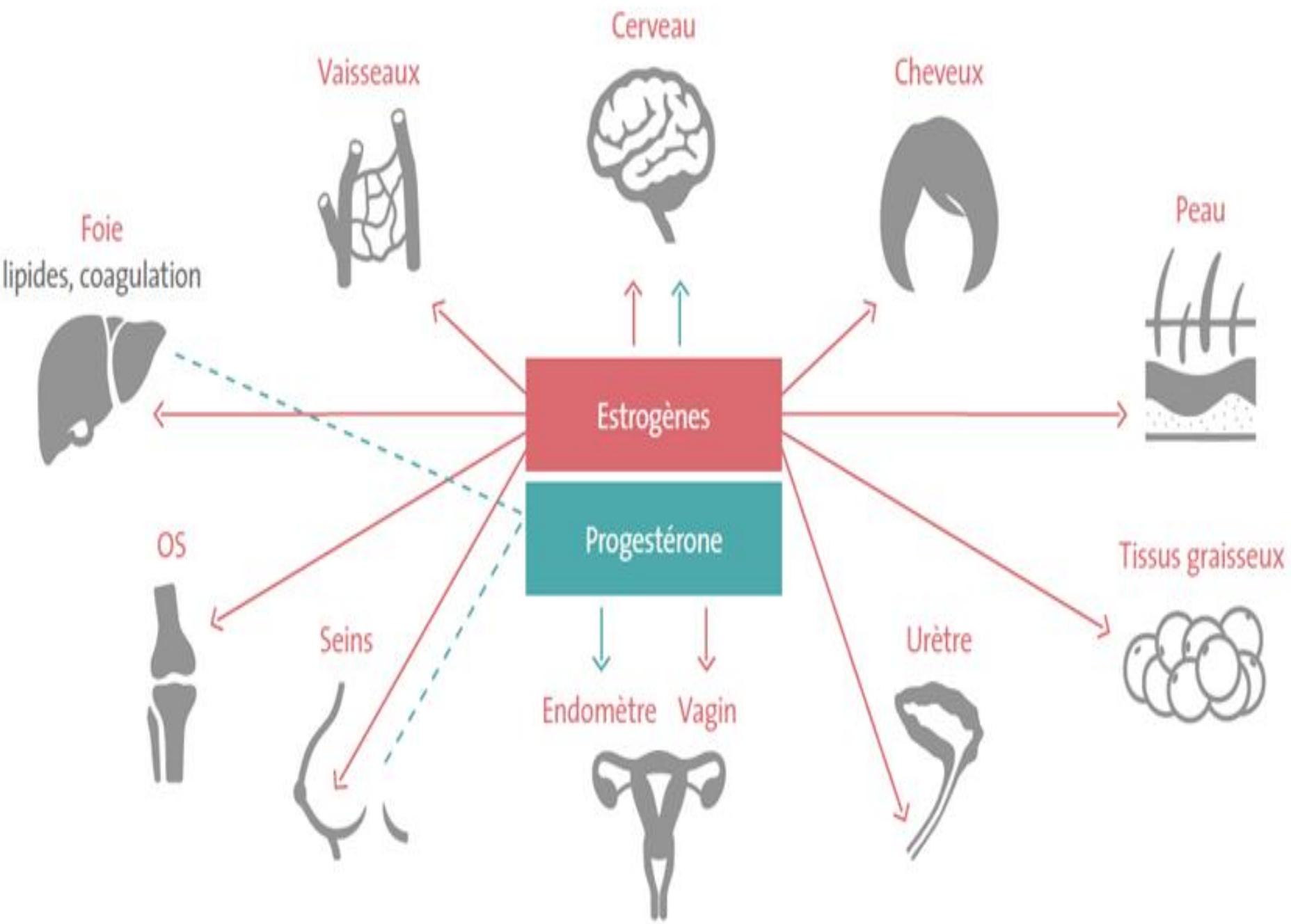
AGING OVARY

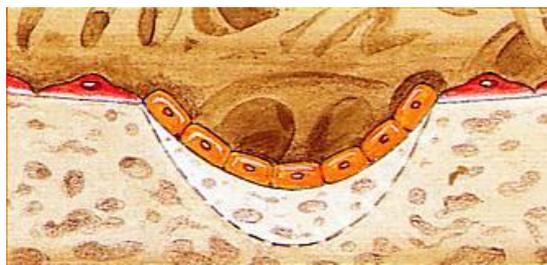
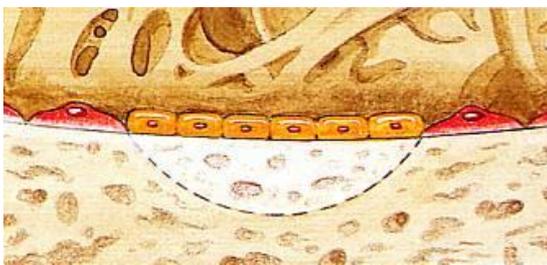
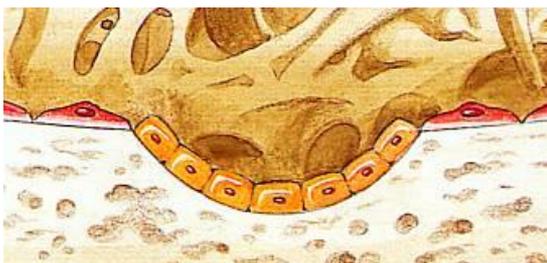
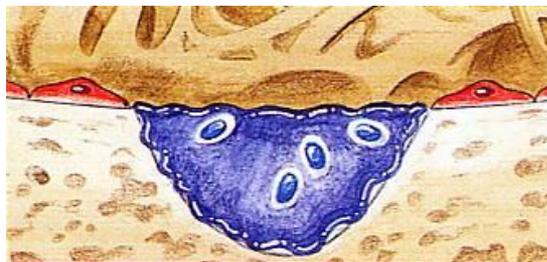
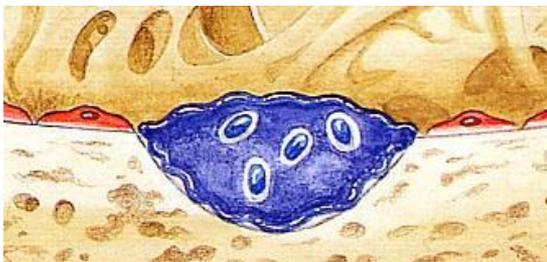
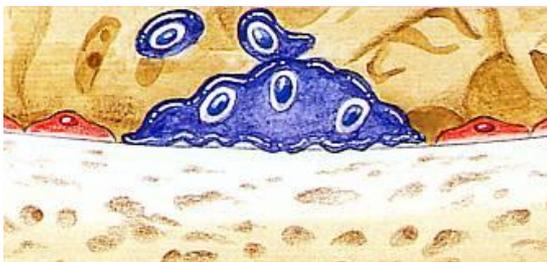


CORPUS LUTEUM

W. Netter M.D.
© CIBA







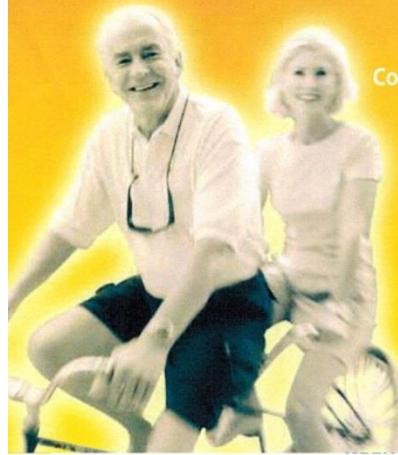
Vitamine D

pour chaque période de la vie



Nouvelles recommandations sur l'apport en Vitamine D de la commission fédérale de l'alimentation (COFA) 2012^{1,2)}

Période de la vie	Population suisse		Les patients avec carence en vitamine D (Concentration de 25(OH)D < 25 nmol/l)	Limite supérieure de sécurité
	Apport journalier recommandé		Apport journalier recommandé	Apport par jour
Nourrissons / Petits enfants				
0 - 6 mois	400 UI (10 µg)	400 - 1'000 UI (10 - 25 µg)	1'000 UI (25 µg)	
6 - 12 mois	400 UI (10 µg)	400 - 1'000 UI (10 - 25 µg)	1'500 UI (37.5 µg)	
1 - 3 ans	600 UI (15 µg)	600 - 1'000 UI (15 - 25 µg)	2'500 UI (62.5 µg)	
Enfants / Adolescents				
4 - 8 ans	600 UI (15 µg)	600 - 1'000 UI (15 - 25 µg)	3'000 UI (75 µg)	
9 - 18 ans	600 UI (15 µg)	600 - 1'000 UI (15 - 25 µg)	4'000 UI (100 µg)	
Adultes				
19 - 59 ans	600 UI (15 µg)	1'500 - 2'000 UI (37.5 - 50 µg)	4'000 UI (100 µg)	
Séniors				
60 ans et plus	800 UI (20 µg)	1'500 - 2'000 UI (37.5 - 50 µg)	4'000 UI (100 µg)	
Femmes enceintes / qui allaitent				
	600 UI (15 µg)	1'500 - 2'000 UI (37.5 - 50 µg)	4'000 UI (100 µg)	



Comment peut-on couvrir ce besoin en vitamine D?

- Pour la plupart des gens en Suisse, uniquement par une supplémentation.
- Les exceptions sont les personnes, qui passent régulièrement de longues périodes au soleil.
- Une supplémentation suffisante par l'alimentation ne peut être atteinte.
- La supplémentation est particulièrement importante pour les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, les femmes enceintes, les obèses, les personnes âgées, les personnes au type de peau foncée, pour tout autre risque accru de carence en vitamine D et en général pour les personnes s'exposant peu au soleil.

En collaboration avec: www.planetesante.ch

Les maladies du cœur tuent plus les femmes que le cancer du sein

Evolution La crise cardiaque et l'AVC sont les premières causes de mortalité dans la population féminine. Et ça ne fait qu'augmenter. La faute, surtout, au mode de vie, que les femmes ont calqué sur celui des hommes

De quoi on parle

► Les faits

«Les femmes doivent rester vigilantes. En Suisse, les maladies cardiovasculaires sont, chez elles, la cause de décès No 1», a rappelé la Fondation suisse de cardiologie en lançant une nouvelle campagne baptisée «Femmes et cœur» à l'occasion de la Journée mondiale du cœur, le 29 septembre.

► La suite

L'information semble porter ses fruits. Depuis dix ans, les femmes sont plus nombreuses à se faire dépister.

Elisabeth Gordon

elisabeth.gordon@planetesante.ch

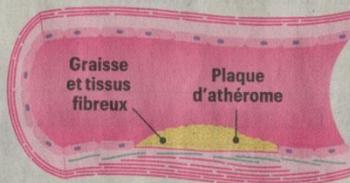
es maladies cardiovasculaires ont longtemps été considérées – à juste titre – comme des affections tui-

L'infarctus

L'infarctus du myocarde (souvent appelé «crise cardiaque») est la cause de mortalité la plus fréquente chez les personnes de plus de 40 ans. Il se produit lorsque les artères coronaires, qui amènent le sang aux cellules du muscle cardiaque (myocarde), se bouchent. Privées d'oxygène, les cellules meurent et forment une cicatrice qui empêche la pompe cardiaque de se contracter correctement.

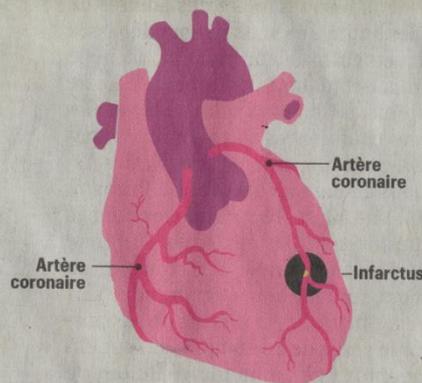
Plaque d'athérome

L'accumulation de cholestérol (graisse), de tissu fibreux et de dépôt calcaire dans la paroi artérielle forme des plaques d'athérome (rétrécissement des canaux sanguins). L'hypertension, une mauvaise alimentation, le manque d'activité physique et le tabac sont des facteurs favorisant l'apparition de plaques.



Circulation sanguine difficile

Avec le temps, la plaque d'athérome s'épaissit, rendant la circulation sanguine plus difficile (athérosclérose).



Infarctus

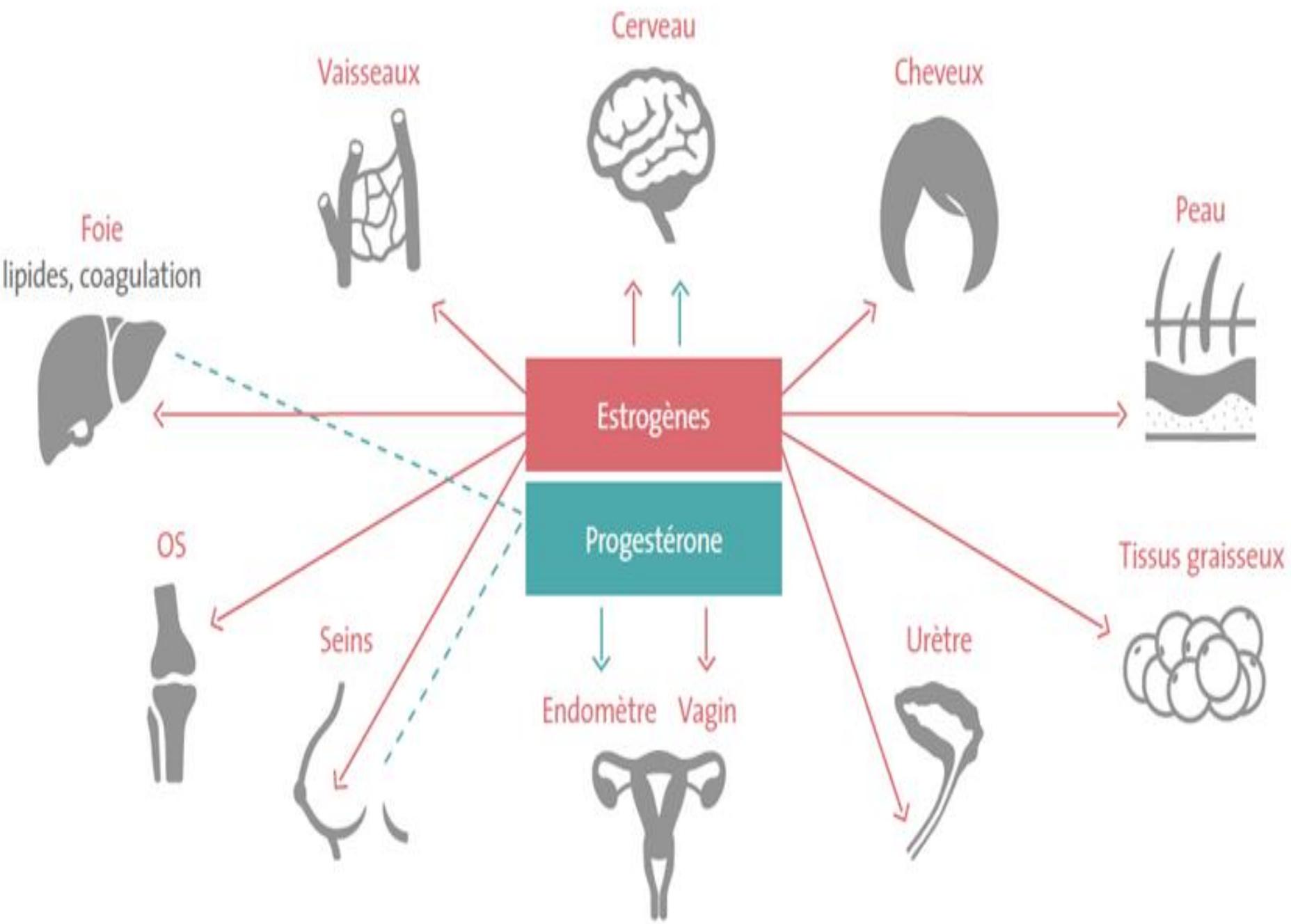
L'obstruction totale de l'artère entraîne la mort (infarctissement) d'une partie plus ou moins grande du muscle cardiaque. Cette partie du cœur n'est plus capable de se contracter. Selon le niveau

Les gestes qui sauvent

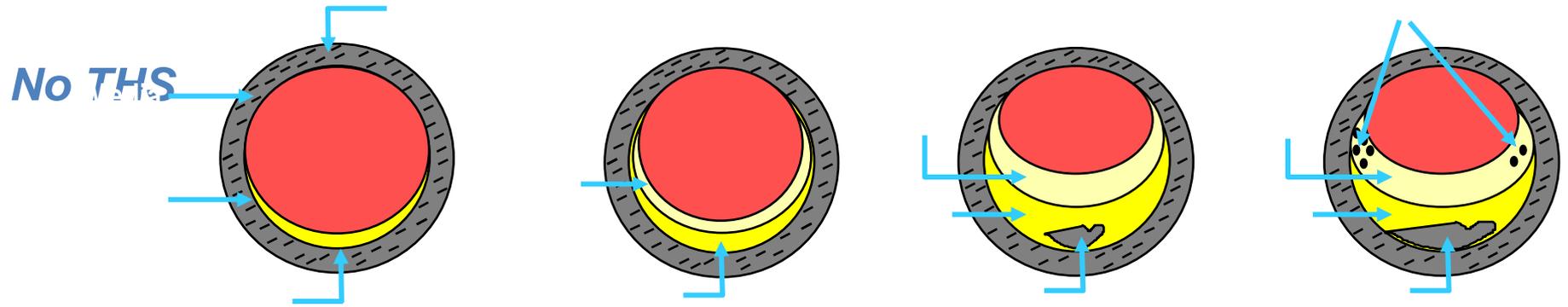
Les signes annonciateurs d'un trouble cardiaque diffèrent chez les femmes et chez les hommes. En revanche, quand l'attaque cardiaque survient, les représentants des deux sexes présentent les mêmes symptômes: ils perdent connaissance et leur pouls n'est plus perceptible.

Dans ce cas, chaque minute compte et une personne de l'entourage doit s'empresser de «faire un massage cardiaque – c'est le geste qui sauve – pendant qu'une autre appelle les secours», rappelle Danielle Zaugg Longchamp, cheffe de clinique en cardiologie au CHUV. Dans le même temps, si la victime de l'infarctus ne réagit pas et ne respire pas normalement, on doit utiliser un défibrillateur, lorsqu'un appareil est disponible dans les environs.

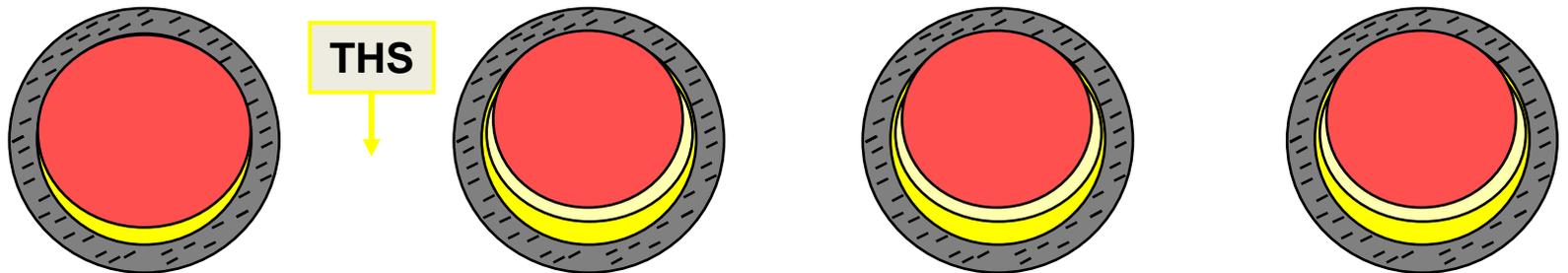
Pourtant les femmes n'ont pas encore vraiment pris conscience de l'ampleur du problème et méconnaissent souvent les signaux d'alerte de la crise cardiaque. Il est vrai que «leurs symptômes sont sournois



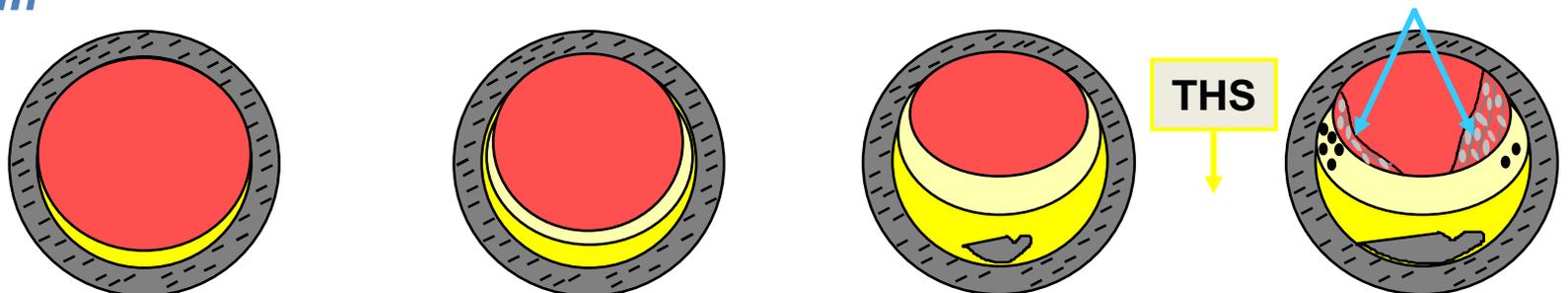
Hypothèse: Relation THS/MCV



THS précoce



THS tardif

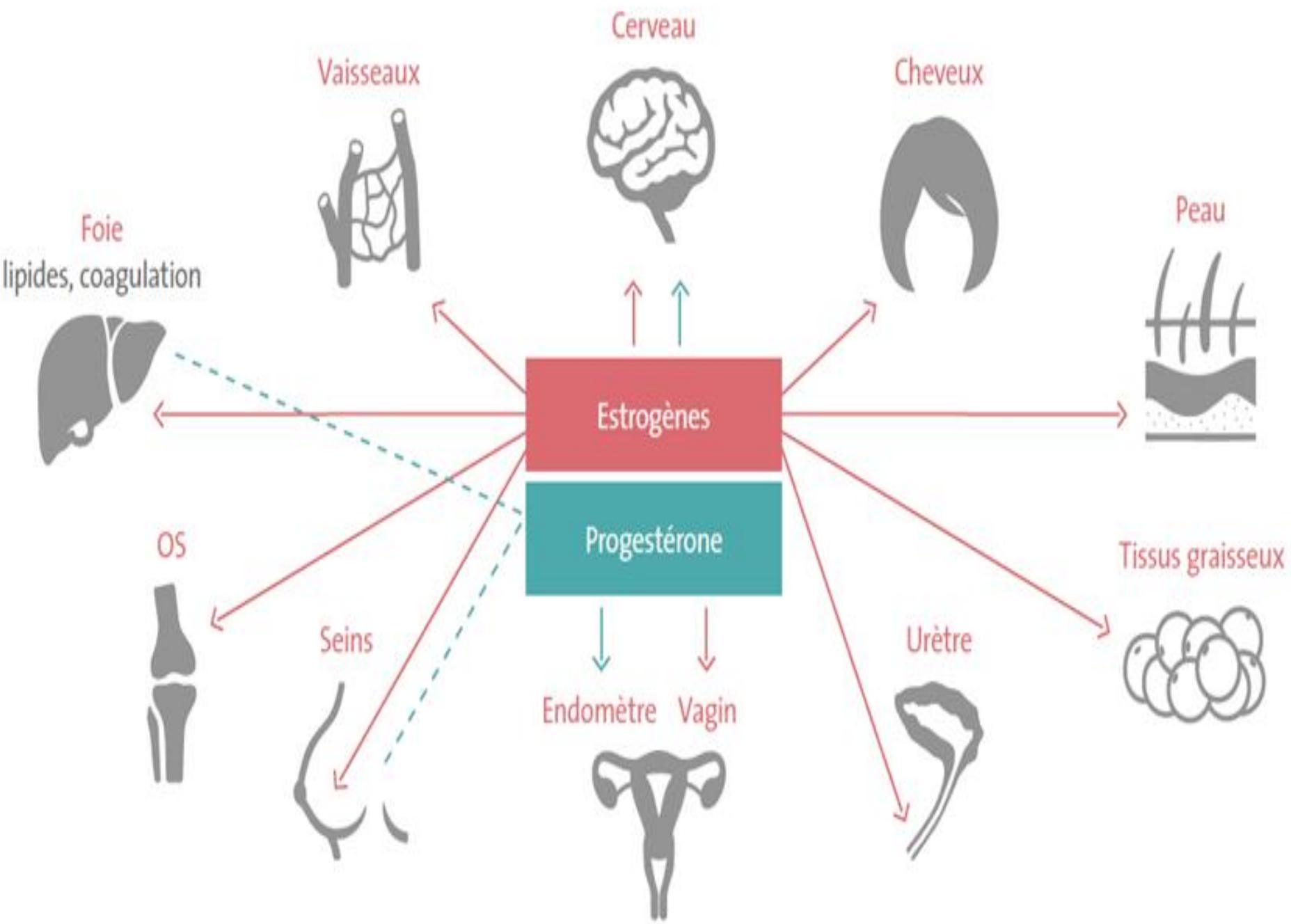


Age 35-45 years

Age 45-55 years

Age 55-65 years

Age >65 years



MÉTABOLISME DES OESTROGÈNES (E2) DANS LE FOIE

↑ du bon cholestérol (HDL)

→ protection cardio-vasculaire

↑ de la SHBG

↓ acné, barbichette, alopécie

↑ Oestrone = E1

↑ volume des seins, rétention H₂O, poids

↑ Facteurs de la coagulation

↑ risque thrombose et embolie

↑ Facteurs impliqués dans la tension artérielle

↑ risque HTA

↓ Facteurs de croissance

↓ muscle ↑ graisse (pneu)



Ménopause, actualités 2002

MÉNOPAUSE, L'HEURE DES CHOIX ÉCLAIRÉS



Ménopause, actualités 2002

THS : ÉVITER L'EFFET
DE 1^{er} PASSAGE HÉPATIQUE
pour mimer la physiologie
et le métabolisme
des hormones endogènes

**Estrogènes transdermiques et hormonothérapie
de la ménopause**

**Les estrogènes transdermiques
n'augmentent pas le risque VTE**

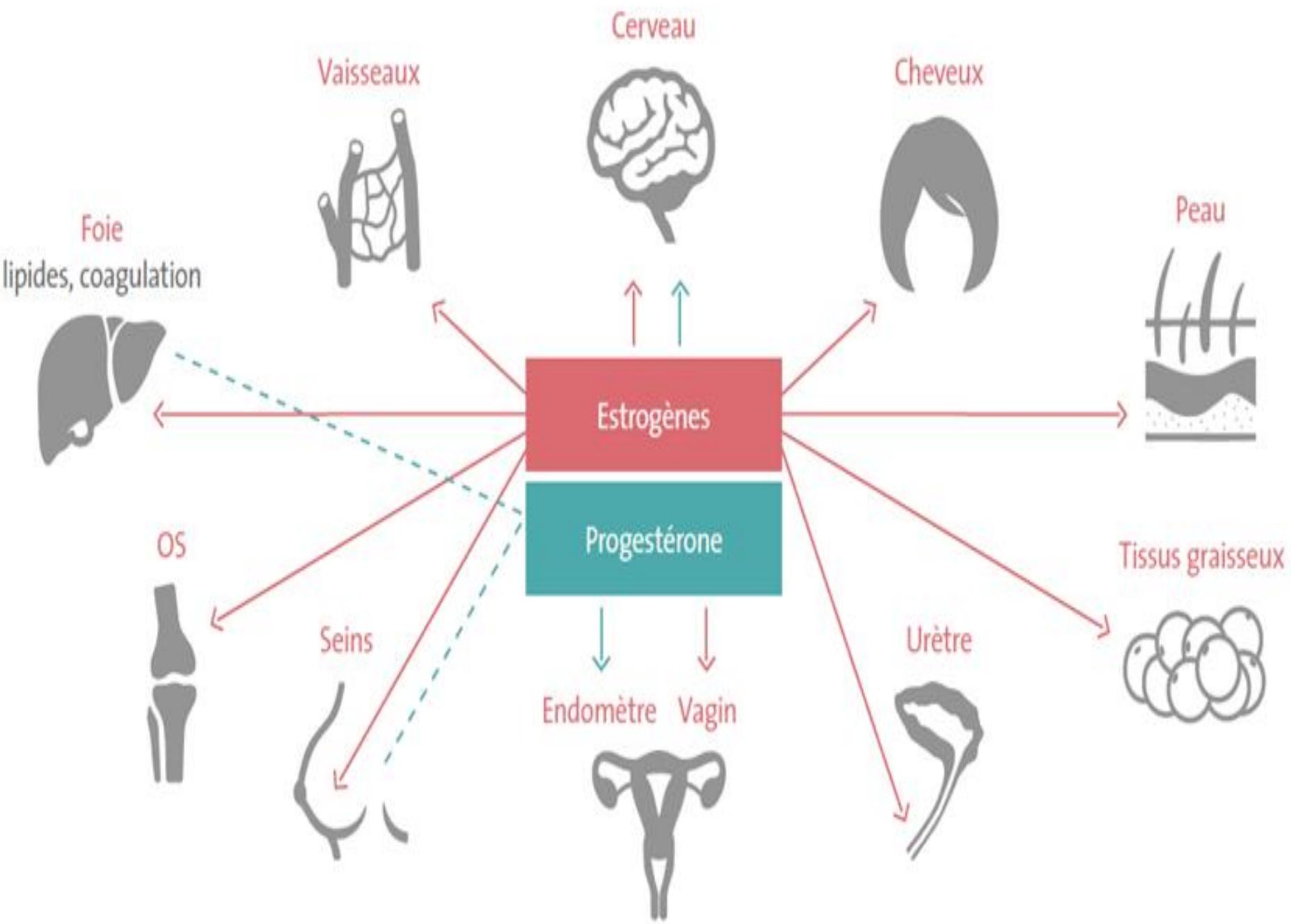
Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women

Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study

Marianne Canonico, PhD; Emmanuel Oger, MD, PhD;
Geneviève Plu-Bureau, MD, PhD; Jacqueline Conard, PhD; Guy Meyer, MD;
Hervé Lévesque, MD; Nathalie Trillot, MD; Marie-Thérèse Barrellier, MD;
Denis Wahl, MD, PhD; Joseph Emmerich, MD, PhD;
Pierre-Yves Scarabin, MD, MSc; for the Estrogen and Thromboembolism Risk
(ESTHER) Study Group



PEAU, MENOPAUSE ET HORMONES

Roland Böni, Bruno Imthurn (septembre 2004)

La chute des oestrogènes à la ménopause agit sur le vieillissement de la peau. De très nombreuses études ont confirmé que le traitement de substitution hormonale a des effets positifs sur le processus de vieillissement de la peau et provoque une augmentation du collagène et de l'acide hyaluronique.

A la post-ménopause, suite à la chute de la production ovarienne d'oestrogènes, il se produit une accélération du métabolisme catabolique et un aging intrinsèque.

Les oestrogènes – systémiques ou topiques – ont des effets positifs sur le processus de vieillissement de la peau.

Les onguents à base d'oestrogènes en application tonique ont également cet effet.

Les phyto-oestrogènes, substances extraites de plantes ayant un potentiel d'action semblable à celui des oestrogènes, sont une alternative intéressante à l'application topique d'oestrogènes dont le profil d'effets indésirables est très faible.

Alzheimer? Non, la ménopause!

FEMMES. Selon certaines études, les troubles de la mémoire seraient aussi courants que les bouffées de chaleur au moment de la ménopause.

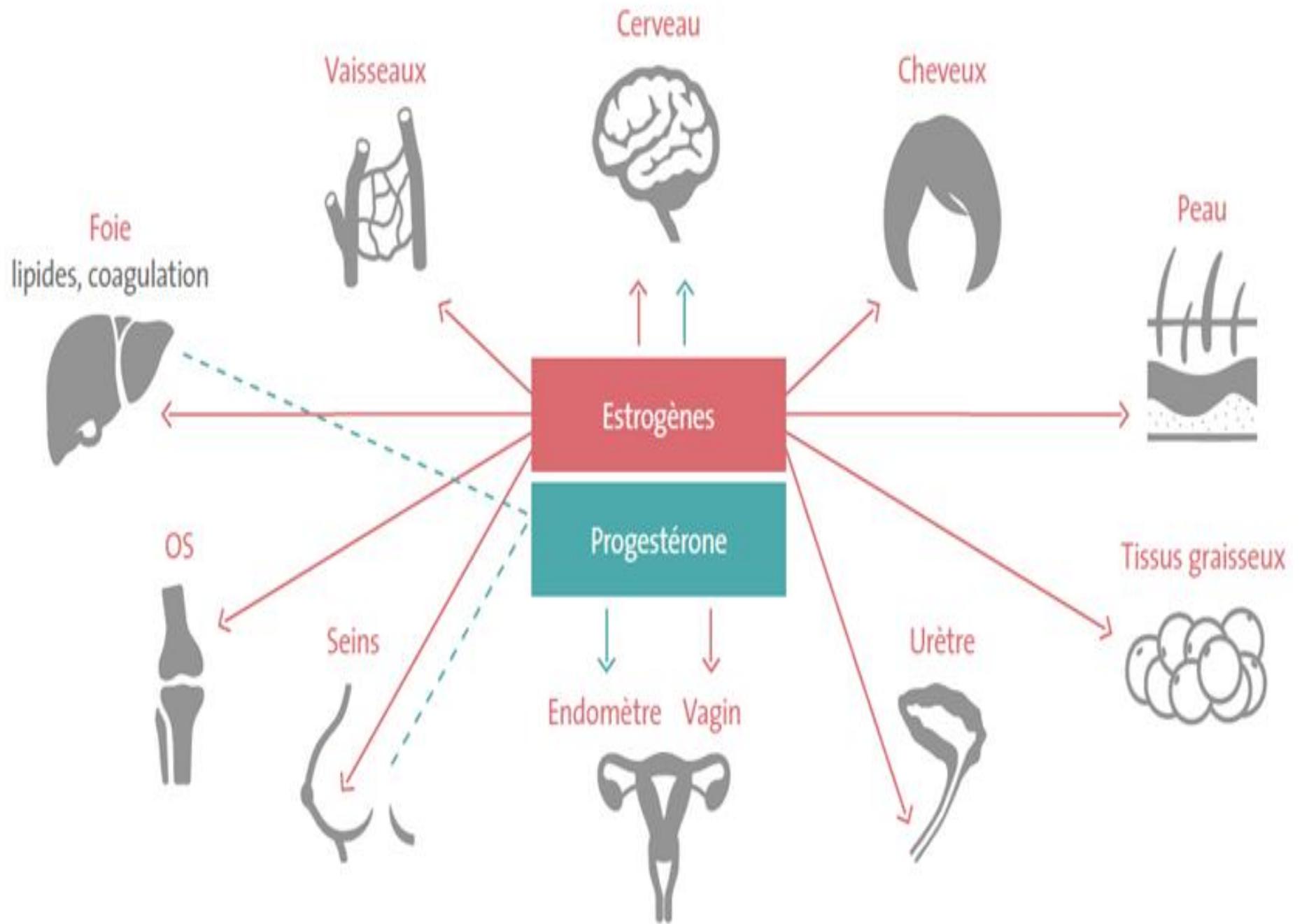
De quoi angoisser certaines femmes persuadées de développer la maladie d'Alzheimer, alors qu'en réalité leur **taux d'œstrogènes** serait en cause



Jusqu'en 2002:
Des hormones pour toutes les femmes



Jane Fonda 50 ans



W H I : JAMA 2002; 288: 321-333

16'608 femmes post-ménopausées

Age moyen: 63,3 ans (50-79 ans)

BMI : 28,5 (70% sup. à 30)

THS ant. : 30%

Antécédents de diabète, hypercholestérolémie, infarctus, AVC

Population tout venant plutôt que sélectionnée dans une étude de prévention primaire

Traitement: Premella 2,5 mg (E conjugués équins + MPA 2,5 mg)

Etude randomisée versus Placebo en double aveugle

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE WHI

RISQUE RELATIF ET ABSOLU OU BENEFICE au bout de 5,2 ans dans le groupe de l'étude **WHI TRAITÉ PAR OESTROGENE ET PROGESTATIF SYNTHÉTIQUES**

(n= 16608, placebo et prise des médicaments de l'étude)

Événement	Risque relatif vs. Placebo	Augmentation du risque absolu par 10000 femmes/année	Augmentation du bénéfice absolu par 10000 femmes/année
Infarctus du myocarde	1.29	7	
Attaque cérébrale	1.41	8	
Cancer du sein	1.26	8	
Thromboembolies	2.11	18	
Cancer colorectal	0.63		6
Fractures de la hanche	0.66		5

The Million Women Study : does it make sense ?

The Million Women Study (MWS) was designed to investigate the effects of specific types of HRT on the risk of breast cancer (BC). The authors state that «results from randomised controlled trials and from observational studies show that current and recent use of HRT increases the risk of breast cancer» and that «preparations containing oestrogen – progestagen combinations may be associated with a greater risk than oestrogen alone». All except one of the references cited in support were published after the start of the MWS. It is confusing to see studies published after the MWS used as an explanation for the hypothesis that it was designed to examine. Without a clear idea of the background to the underlying hypothesis it is difficult to evaluate the methodology. This is of particular importance because the design of the MWS was unusual.

Women were recruited when they attended selected BC screening. About 2 million women were invited to attend the clinics. After exclusions 828 923 women participated in the study. 7140 cases of BC were detected. The personal and exposure data were collected by questionnaire at the time of recruitment. Cases of BC were ascertained using the national cancer and death records.

A relative risk (RR) of 1,66 (1,60-1,72) for BC amongst current users compared with never users was reported. The RR for past users did not differ significantly from 1. The RR amongst current users of oestrogen-progestagen preparations of less than 1 year was 1,45 (1,19-1,78).

The study has many problems, not least the fact that the exposure category could have been determined years before the diagnosis. Thus all the exposure categories are difficult to interpret. Most importantly, the finding that BC risk increases within one year of use and that it disappears on cessation, irrespective of the duration of prior use is inconsistent with our knowledge of the tumour biology.

HRT may increase the risk of BC but the flaws in this study are such that it cannot be taken as demonstrating such an association. It is disappointing that the licensing authorities placed such credence on the results.

Richard Farmer
Professor of Epidemiology
Post Graduate Medical School
University of Surrey, UK

INTERNATIONAL
*Journal
of Cancer*

Reprinted from:
Volume 114, pages 448–454, 2005

**Breast cancer risk in relation
to different types of hormone
replacement therapy
in the E3N-EPIC cohort**

*Agnès Fournier, Franco Berrino, Elio Riboli, Valérie Avenel
and Françoise Clavel-Chapelon*

Publication of the International Union Against Cancer
Published for the UICC by Wiley-Liss, Inc.



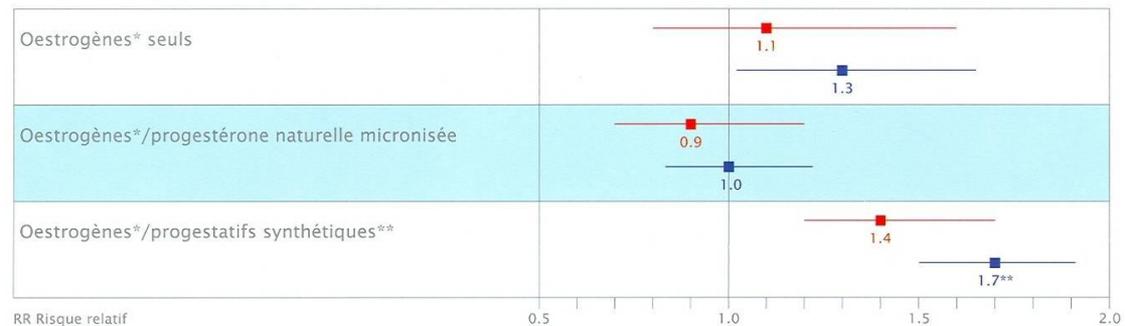
Articles published online in Wiley InterScience.

www.interscience.wiley.com

ISSN 0020-7136

Nouvelles données provenant de l'étude E3N : La combinaison d'estrogènes avec de la progestérone naturelle micronisée ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein ^{selon 1,2}

Risque de cancer du sein après la ménopause sous diverses thérapies hormonales (TH).
Le risque relatif (RR; 95% CI) par rapport à des femmes n'ayant jamais reçu de TH est indiqué ici.



* préparations oestrogéniques orales et transdermiques
** sans rétroprogestérone (dydrogestérone)

n = 54 548; temps d'observation 5.8 ans (SD 2.4), durée d'application 2.8 ans (SD 1.9)
n = 80 377; temps d'observation 8.1 ans (SD 3.9), durée d'application 7.0 ans (SD 5.2)

1 Fournier A, Clavel-Chapelon F, Berrino F (Inserm, Villejuif France 94805). Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy: Update of the E3N Results. Abstracts Congress of Epidemiology, 643-S, Seattle, Washington, June 21-24 (2006)
2 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. 2007 Feb 27



[ACCUEIL](#) [L'ÉTUDE E3N](#) [L'ÉQUIPE](#) [PRINCIPAUX RÉSULTATS](#) [PUBLICATIONS](#) [CONTACT](#) [Rechercher](#)

[Accueil](#) [Principaux résultats](#) [Traitements hormonaux](#) [THM et risque de cancer du sein](#)

THM ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Espoir dans le traitement de la ménopause

Santé Selon une étude française, la progestérone naturelle utilisée dans le traitement des femmes ménopausées n'augmente pas le risque de cancer du sein. Une équipe des hôpitaux de Genève et Lausanne suit cette piste

Marie-Christine Petit-Pierre

«Seule l'association entre les œstrogènes et la progestérone naturelle ne majore pas le risque de cancer du sein.» Françoise Clavel-Chapelon a créé l'événement au Congrès mondial de la ménopause de Buenos Aires le 20 octobre. En présentant ses résultats, la directrice de recherche de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) à Villejuif a montré que le traitement de la ménopause avait à nouveau un avenir.

Une bonne nouvelle si l'on pense qu'en Europe un tiers des femmes environ sont ménopausées – en 2050 ce sera une femme sur deux – et que la moitié d'entre elles ont des symptômes affectant leur qualité de vie.

Le spectre de la WHI

Depuis la parution en juillet 2002 de l'étude américaine Women's Health Initiative (WHI), le nombre de femmes suivant un traitement de substitution a diminué de moitié. L'étude avait été interrompue car elle montrait un risque accru de cancer du sein chez les femmes en traitement. Même si l'échantillonnage de femmes choisies et les produits

ou transdermique, l'utilisation de progestatifs de synthèse est associée à un risque relatif de 1,8*. Un risque qui apparaît même dans un traitement de courte durée. Alors qu'avec de la progestérone naturelle, dite aussi micronisée, il n'est pas augmenté.

Quant aux œstrogènes utilisés seuls, ils induisent une augmentation du risque relatif de 1,4 selon cette étude alors que la WHI montrait une absence de risque.

Une piste à suivre

Pour Dominique de Ziegler, chef des unités de médecine de la reproduction et d'endocrinologie de Genève et Lausanne, l'étude française a mis en évidence un phénomène qui mérite d'être creusé. Pour quelle raison la prise de progestérone naturelle ne crée-t-elle pas de risque supplémentaire de cancer du sein?

Un tiers des femmes sont ménopausées, la moitié d'entre elles ont des symptômes affectant leur qualité de vie



Le retour en grâce des hormones

Ménopause Les traitements de substitution convainquent à nouveau les médecins spécialistes. A condition de personnaliser la médication



Medizin für die Frau

Journal für Menopause

Kontrazeption | Fertilität | Schwangerschaft | Geburtshilfe | Urogynäkologie | Psychiatrie | Onkologie

03/2007

Traitement hormonal de substitution en 2007

Nécessité de revisiter les risques

Traitement hormonal substitutif

PARIS – Suite à la publication d'études randomisées à long terme, notamment KEEPS et DOPS, et face aux défauts de l'étude WHI, des spécialistes de la ménopause appellent à l'assouplissement des recommandations sur la prescription du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS). L'ensemble des sociétés internationales de ménopause est ainsi arrivé à un 'consensus statement' sur le THS.

Ce consensus souligne notamment que le THS est le traitement le plus efficace des troubles du climatère, qu'il prévient les fractures chez les femmes à risque, qu'il diminue les événements coronariens lorsqu'il est débuté avant 60 ans, ou dans les dix ans après le début de la ménopause, qu'il n'influence que très peu le risque de cancer du sein et le risque d'accident thrombo-embolique veineux. Au final la décision doit se prendre au cas par cas.

Ménopause: la ruée vers l'hormone

GYNÉCOLOGIE • «Avec l'augmentation de la durée de vie, les femmes vont vivre plus de trente ans sans hormones», constate le Dr Catherine Waeber. Un traitement s'impose-t-il?



POUR ET CONTRE

> **Pour le traitement hormonal de substitution**, il y a l'amélioration de la qualité de vie pendant la ménopause (bouffées de chaleur, atrophie vaginale, douleur lors d'un rapport sexuel); prévention de l'ostéoporose; prévention du cancer du côlon.

> **Contre le traitement hormonal de substitution**, il y a l'augmentation du risque du cancer du sein (+0,5% à 5 ans); le risque de thromboses veineuses et d'embolies pulmonaires lors d'un traitement oral; le risque cardio-vasculaire chez les femmes âgées; le risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes de plus de 75 ans. JA

Docteur Catherine Waeber Stephan, endocrinologue: «En prescrivant des hormones à une femme saine, je vais protéger son système cardio-vasculaire et préserver son capital osseux.» VINCENT MURITH

En image cela se présente ainsi:



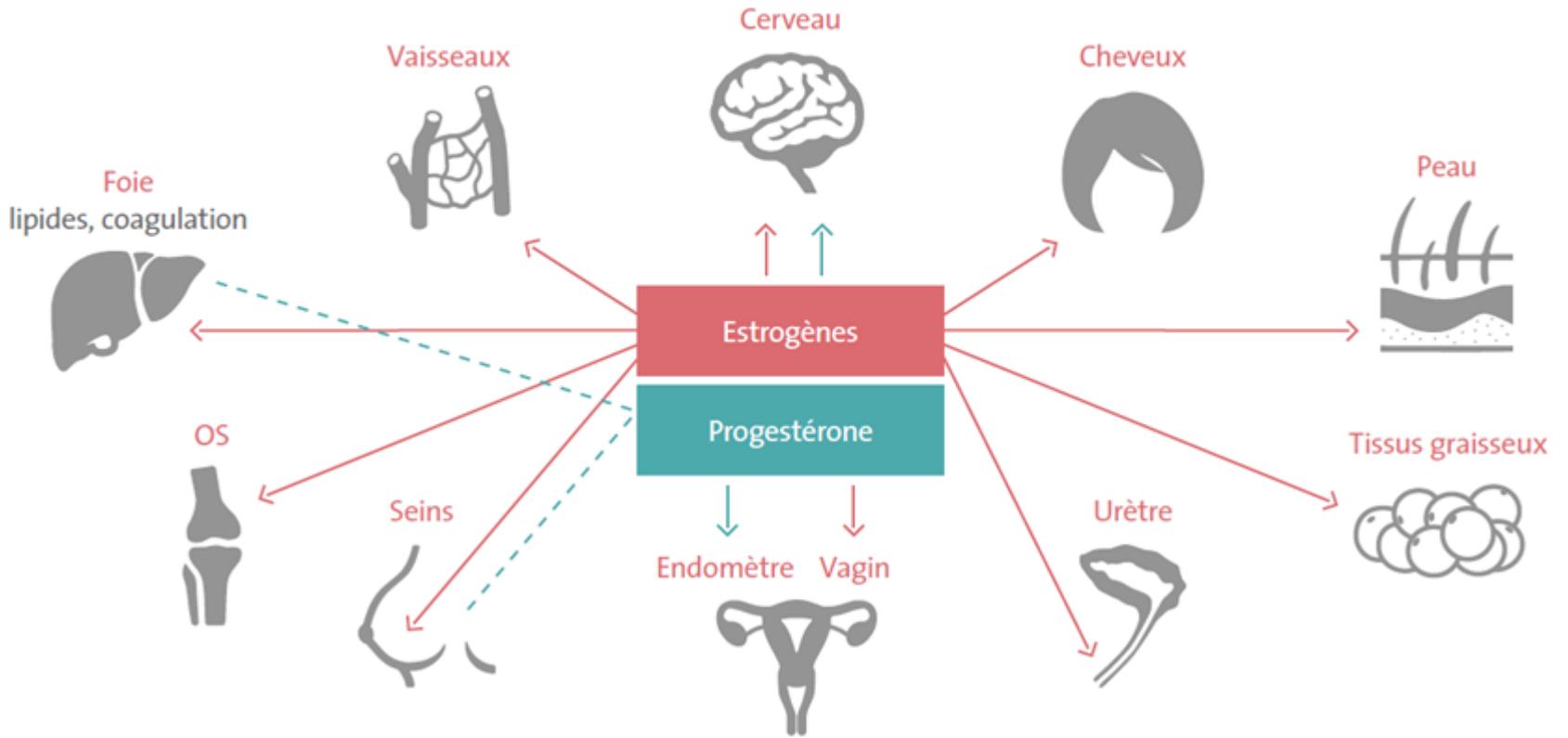
**La mère d'Albrecht Dürer
(âgée de 62 ans) 1514**



**Diana Ross
(âgée de 63 ans) 2007**

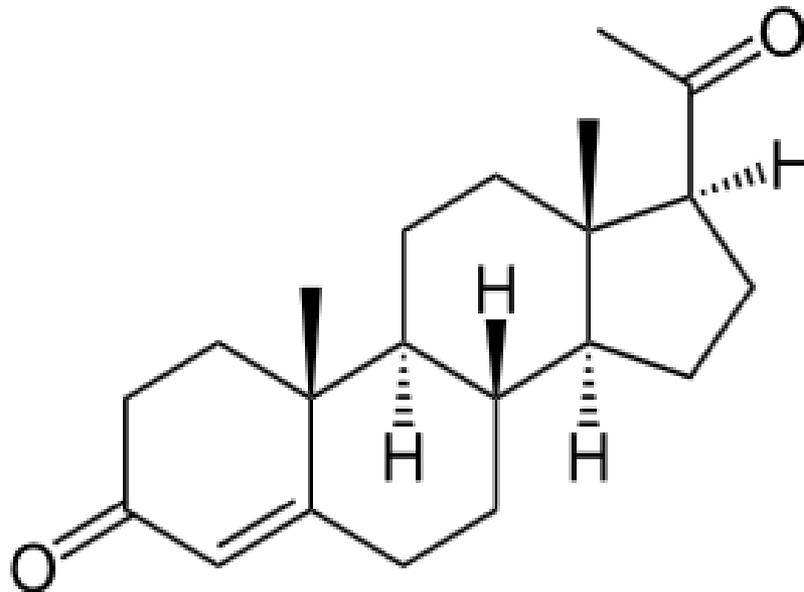


Eliane, 82 ans, en 2016



LA PROGESTÉRONE

La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation. Elle est sécrétée par les cellules du corps jaune sous contrôle de la LH.



LA PROGESTÉRONNE

Elle agit :

Au niveau de l'endomètre

Arrêt des mitoses provoquées par les œstrogènes et apparition de l'aspect sécrétoire
= dentelle utérine.

Au niveau du myomètre

↓ de la contractibilité utérine

= «silence utérin» sans lequel toute gestation serait impossible!

Au niveau du col utérin

Supprime la glaire cervicale induite par les œstrogènes.

Au niveau des seins

Agit en synergie avec les œstrogènes pour induire le développement des acini et inhiber, après une stimulation transitoire, les mitoses épithéliales provoquées par les œstrogènes.

Au niveau hypothalamo-hypophysaire

. Inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH)

- Effet hyperthermisant (↑ Température 0,5°)
- Effet anti-minéralocorticoïde : ↓ rétention d'eau
- Action sédative en potentialisant l'effet du GABA
- Action stimulante de la synthèse de la myéline

LA PROGESTÉRONE EN TRAITEMENT

par voie vaginale

Pas de 1^e passage hépatique d'où effet «local» important en infertilité

per os

Métabolisation au niveau hépatique de la progestérone en métabolites 5 alpha et 5 beta, 10% progestérone

Progestérone = Utrogestan per os

Didrogestérone = Duphaston (double liaison supplémentaire)
pas d'effet sur le SNC,
freinage des gonadotrophines

USE OF EXOGENOUS PROGESTERONE

Oral versus Vaginal route of administration

Specific benefits and indications may be expected from the 2 routes of administration:

- **Oral route:** effect on CNS (mood and sleep disturbance)
postmenopausal women
specific activity on different target organs (uterus, breast, brain, skin...)
- **Vaginal route:** endometrial secretory changes without detectable influence on CNS



Different routes of administration

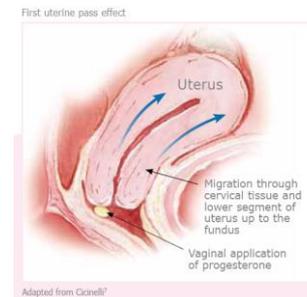
➔ Different pharmacokinetics and dynamics¹

Oral^{4, 5, 6}

- Rapid increase in plasma concentration followed by a gradual decrease
- First liver pass effect with several biological active metabolites
- Specific activity on different target organs (uterus, brain...)

Vaginal^{2,4,7}

- Stable plasma concentrations and consistent tissue levels
- First uterine pass effect with targeted delivery into the endometrium
- Minimal systemic effects



LES FEMMES ONT AUSSI BESOIN DE TESTOSTÉRONE!

Le manque de testostérone après la ménopause

- Fait perdre du muscle
- Fait prendre du poids «gras»
- Fait chuter la libido, etc.

La testostérone en gel ou en crème a un effet dynamisant et anti-stress mais est difficile à doser (barbichette, alopecie androgénétique).

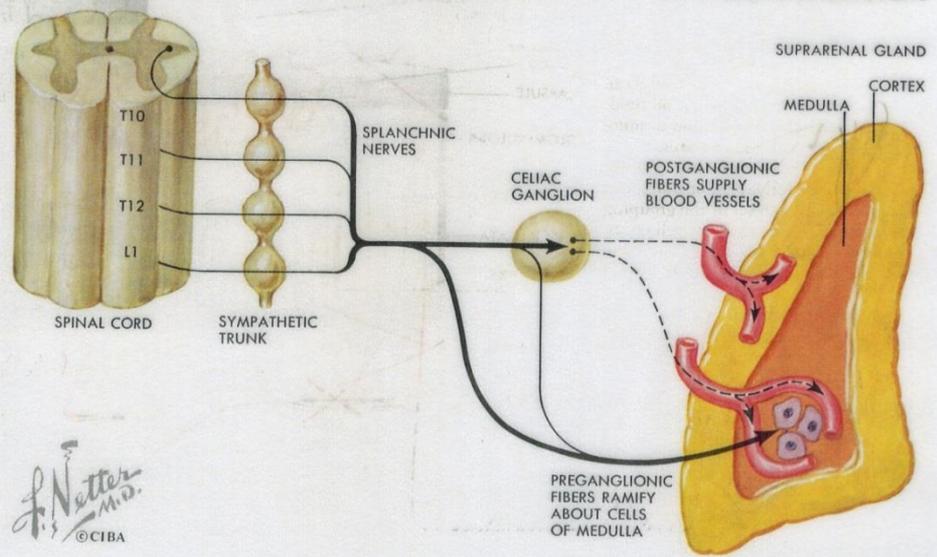
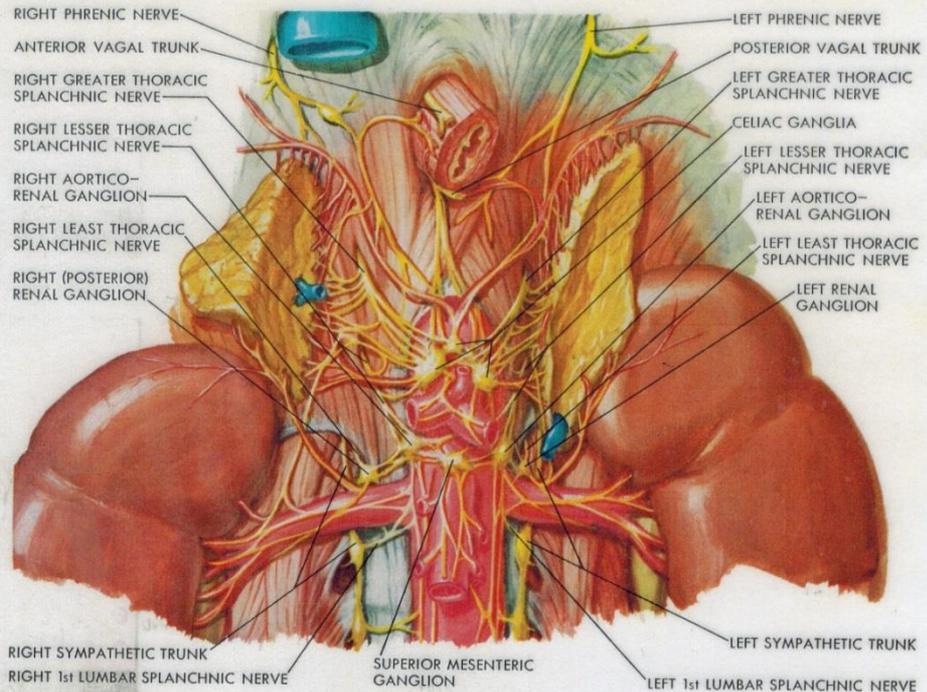
L'androstènedione et l'androsténédiol sont des précurseurs naturels de la testostérone, présents dans le pollen du pin écossais administré par voie sublinguale.

La DHEA est la meilleure alternative et elle est le précurseur le plus abondant d'androgènes dans le corps humain .

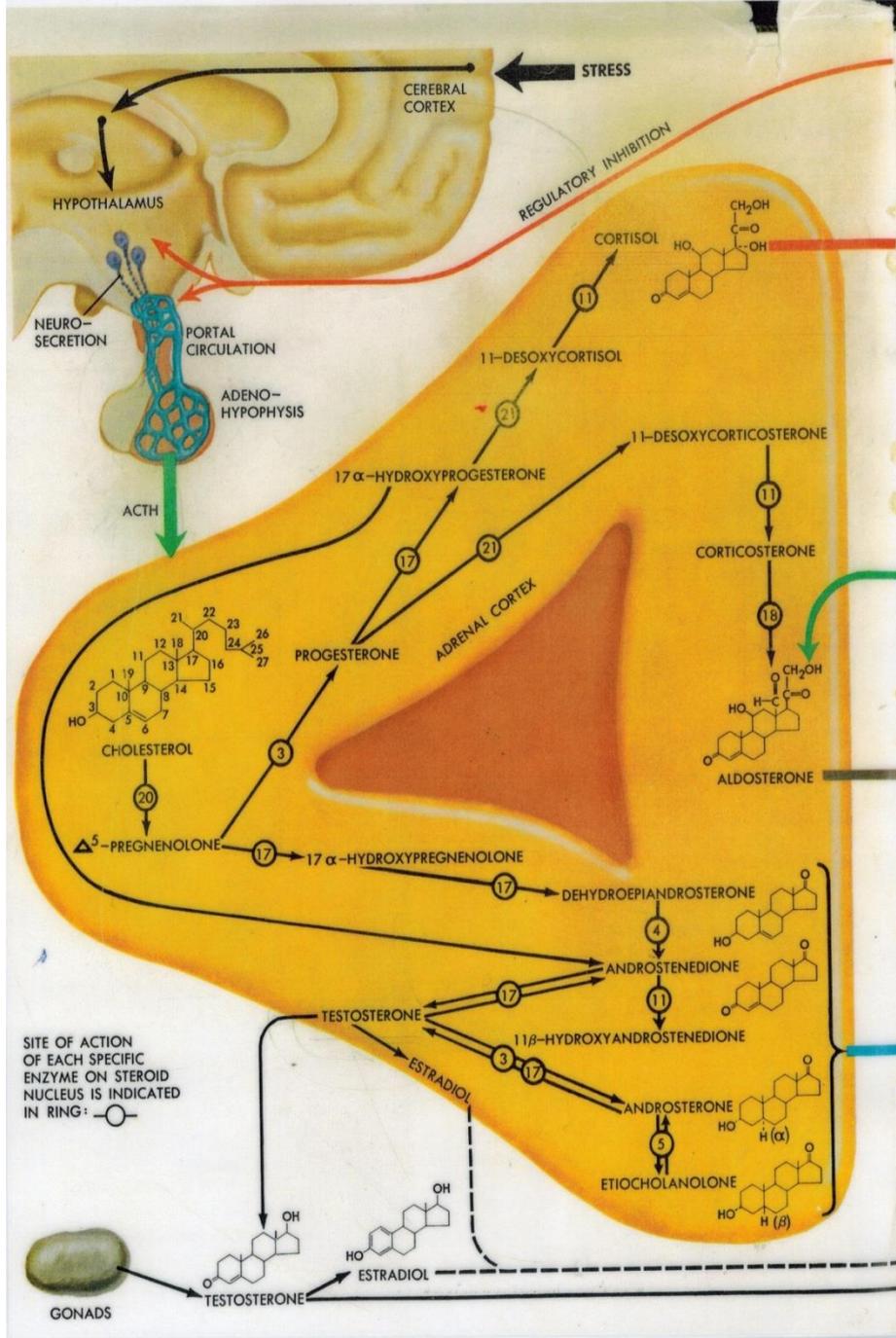


Ménopause





F. Netter M.D.
©CIBA



DHEA OR NOT DHEA ?

- DHEA et DHEAS (sa forme de stockage sulfatée) diminuent avec l'âge
 - ↓ 10% par décennie
 - ↓ 80% après 75 ans
- DHEA est une Pro-Hormone
 - Testostérone
 - Estradiol
- Production :
 - surrénales
 - cerveau : neurostéroïdes

EFFETS DE LA DHEA PAR CONVERSION EN STEROIDES SEXUELS

Effets androgéniques

- ↑ Libido et sexualité
- ↑ Bien-être (physique – psychique)
- ↑ Sébum – Acné
- ↑ Epaisseur cutanée
- ↑ IGF1 dans le plasma
- ↓ HDL cholestérol
- ↑ Masse musculaire

Effets oestrogéniques

- ↑ Minéralisation osseuse
- ↑ Marqueurs d'ostéoformation
- ↓ Marqueurs d'ostéorésorption
- ↑ Maturation de l'épithélium vaginal

DHEA 12.5 – 25 – 50 mg/j

chez ♀

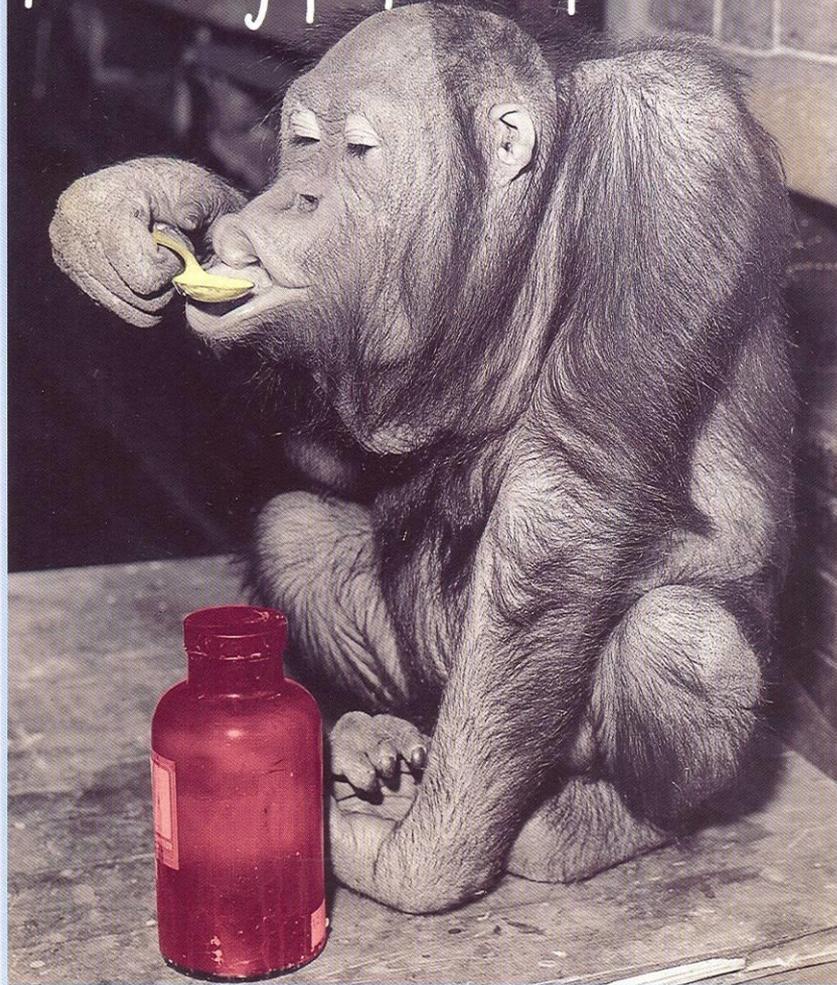
DHEA 50 – 100 mg/j

chez ♂

DHEA 50 – 100 mg

chez l'Addisonien

Certains avaleraient n'importe quelle
potion magique pour ne pas vieillir...





Vifor Pharma

Ménopause, avant
pendant et après



Dr Anne
de Kervasdoué

Au bonheur des femmes



La vérité sur
les hormones



Une pause



S'impose !