

Options de premier recours en matière d'hormonothérapie : Œstrogènes transdermiques et progestérone micronisée

« Il existe de plus en plus de données montrant que chaque type d'œstrogènes et de progestogènes, la voie d'administration et le moment choisi pour l'amorce du traitement présentent des effets bénéfiques et indésirables distincts. »

The North American Menopause Society. *Menopause*, vol. 17, n° 2, 2010, p. 242-55.

Bienfaits globaux de l'hormonothérapie (HT)

- ↓ Symptômes vasomoteurs
- ↓ Atrophie urogénitale
- ↓ Risque de cancer colorectal
- ↓ Risque de fractures ostéoporotiques
- ↓ Douleur somatique, arthralgie
- Stabilisation de l'humeur

Recommandations de la Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009 de la SOGC en ce qui a trait à l'hormonothérapie

J Obstet Gynaecology Can, vol. 31, n° 1 (suppl. 1), janvier 2009.

- On devrait prescrire l'HT selon la dose, la voie d'administration et la durée permettant la meilleure prise en charge des symptômes, et l'atteinte des objectifs de traitement
- La principale indication de l'HT est la prise en charge des symptômes ménopausiques modérés à graves (niveau A)
- Les traitements vaginaux ne doivent viser que les symptômes vaginaux
- Un traitement prolongé peut être offert, pourvu qu'il s'accompagne d'une évaluation et d'un counseling appropriés
- L'HT ne doit **pas** être prescrite pour la prévention primaire ou secondaire d'une maladie cardiovasculaire, ou pour la prévention primaire de la démence (niveau A)

Progestérone micronisée

- Principalement métabolisée par le foie
- Les métabolites agissent sur les sites qui ne sont pas des récepteurs d'hormone stéroïde sexuelle
- Effets bénéfiques des métabolites:
 - Sédation lorsque des doses plus élevées de progestérone sont administrées par voie orale (**utilisée à titre thérapeutique pour favoriser le sommeil**)
 - La 11-désoxycorticostérone a des propriétés s'apparentant à celles de l'aldostérone (Peut réduire la rétention hydrique)
- Effets indésirables des métabolites:
 - Peuvent causer de la nausée et des étourdissements; contre-indiquées chez les patientes ayant une allergie aux arachides

Indications relatives aux progestogènes

(NAMS, *Menopause*, 2010.)

- La principale indication liée à la ménopause est la protection de l'endomètre contre l'œstrogénotherapie non compensée
- Ne sont pas nécessaires lorsque des doses standard d'OT sont administrées par voie vaginale (y compris l'anneau vaginal)
- On recommande le recours à un progestogène adéquat (comme CC-TEP ou CS-TEP) en présence d'un utérus intact
- Les progestogènes ne sont généralement pas indiqués lorsqu'une œstrogénotherapie est mise en œuvre à la suite d'une hystérectomie

	Progestérone micronisée	Acétate de médroxyprogestérone
Coronaropathie The Writing Group for the PEPI Trial. <i>JAMA</i> , vol. 273, 1995, p. 202.	Les OC avec PM cyclique ont l'effet le plus favorable sur le cholestérol HDL , et ne présentent aucun risque accru d'hyperplasie endométriale Chez les femmes dont l'utérus est intact, les OC avec PM cyclique ont l'effet le plus favorable sur le cholestérol HDL , et ne présentent aucun risque accru d'hyperplasie endométriale	
Cancer du sein Fournier. « French E3n Cohort Study », <i>Br Ca Res. Treat</i> , vol. 107, 2008, p. 103-111.	L'association œstrogènes-progestérone micronisée n'est pas associée à un risque accru de cancer du sein (Œstrogènes-progestérone RR 1,00 (0,83-1,22) (Œstrogènes-dydrogesterone RR 1,16 (0,94-1,43))	L'œstrogénotherapie assortie d'un progestatif a été associée à un risque accru de cancer du sein au cours des trois à cinq années suivant le début du traitement : Œstrogènes progestatif RR 1,69 (1,50-1,9)
TEV Rosano GM et coll. <i>J AM Coll Cardiol</i> , vol. 36, 2000, p. 2154-2159.	La progestérone micronisée ne contrecarre pas les effets sur les vaisseaux sanguins facilités par les œstrogènes	L'acétate de médroxyprogestérone peut contrecarrer les effets bénéfiques des œstrogènes sur les vaisseaux sanguins.
Types de saignement Lorrain J et coll. <i>Int J Gynecol Obstet</i> , vol. 13, 1991, p. 297-311. Marengo M et coll. <i>Proceedings of the 4th International Symposium in Osteoporosis</i> , 1993, p. 331-333.	La progestérone micronisée est associée à une incidence globalement plus faible de saignement	

Œstrogènes transdermiques

Les principales différences entre les traitements oraux et transdermiques résident dans leurs métabolismes respectifs:

- L'HT administrée par voie orale est d'abord soumise à un **métabolisme de premier passage** au niveau du foie et du tube digestif avant d'être absorbée dans la circulation sanguine.
- Les préparations transdermiques, quant à elles, se retrouvent directement dans la circulation sanguine.

Ils sont à prescrire en tant que traitement de première intention en vue de soulager les symptômes ménopausiques chez n'importe quelle femme, ainsi que pour les patientes présentant des états médicaux sous-jacents favorisant la voie transdermique pour l'administration de l'HT :

- Risque accru de TVP ou de TEP
- Cholésystopathie
- Taux élevé de triglycérides
- Hypertension

Faits saillants

- L'aire totale sur laquelle le gel est appliqué détermine les taux d'œstrogènes en circulation c.-à-d. plus l'aire couverte est importante, plus les taux sont élevés
 - L'aire que couvre le timbre détermine le taux d'absorption et les taux d'œstrogènes en circulation
- Pour maintenir des taux stables :
- Le gel doit être appliqué sur la même aire, régulièrement, conformément aux instructions d'application
 - Le timbre peut être appliqué à n'importe quel endroit, pourvu que ce soit régulièrement, conformément aux instructions d'application

Pour réduire la concentration des œstrogènes transdermiques :

- On peut réduire l'aire d'application d'une dose donnée de gel, ou réduire la quantité de gel
- Tous les timbres matriciels peuvent être taillés de manière à réduire leur aire et, par le fait même, le taux d'absorption
- Cela entraîne une baisse des taux d'œstrogènes en circulation
- Les systèmes réservoirs ne peuvent pas être taillés (p. ex. Estraderm)

	Œstrogènes transdermiques	Œstrogènes oraux
Risque d'accident vasculaire cérébral Scarabin P-Y et coll. <i>Lancet</i> , vol. 362, 2003, p. 428-432. Santen RJ et coll. « Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement », <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , vol. 95, suppl. 1, 2010, p. S7-S66. Canonic M et coll. <i>Circulation</i> , vol. 115, 2007, p. 840.	L'administration d'œstrogènes par voie transdermique n'augmente pas le risque d'épisode de thrombose veineuse	L'HT par voie orale (y compris œstrogènes à faible dose, œstrogènes seuls ou œstrogènes-progestatif) augmente le risque d'accident vasculaire cérébral Ces types d'hormonothérapie peuvent augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral d'environ un tiers chez les femmes postménopausées généralement en bonne santé; cela se traduit par un excès de risque absolu d'environ 4,5 cas additionnels par 1 000 femmes par tranches de cinq années d'utilisation
Risque cardiovasculaire Sanada N et coll. <i>Menopause</i> , vol. 11, 2004, p. 331. Walsh BW et coll. <i>N Engl J Med</i> , vol. 325, 1991, p. 1196. Modena MG et coll. <i>Am J Med</i> , vol. 113, 2002, p. 331-4. Lewandowski KC. <i>J Clin Endo</i> , vol. 91, 2006, p. 3123-30. Che MC. <i>Am J Ob Gyn</i> , vol. 199, 2008, p. 526.e1-526.e7. The Writing Group for the PEPI trial. <i>JAMA</i> , vol. 273, 1995, p. 199-208.	Risque cardiovasculaire moindre chez les patientes présentant un syndrome métabolique Baisse du taux de triglycérides Moins favorables en ce qui concerne les changements au niveau de l'HDL et de la LDL	L'administration d'œstrogènes par voie orale peut faire augmenter encore plus le taux de triglycérides
Métabolisme	Les préparations transdermiques ignorent complètement le foie, pour se retrouver directement dans la circulation sanguine	L'HT est d'abord soumise à un métabolisme de premier passage au niveau du foie et du tube digestif avant d'être absorbée dans la circulation sanguine
État stable	Sautes d'humeur quotidiennes Migraines Patientes ayant des quarts de travail	
Observance	Troubles d'estomac liés à la prise d'œstrogènes par voie orale Problèmes quant à la prise quotidienne de pilules	

Contre-indications quant à l'HT	Facteurs ne contre-indiquant pas l'HT
<ul style="list-style-type: none"> • Saignement vaginal inexplicé ou non diagnostiqué avant l'exploration • Présence confirmée ou soupçonnée d'un carcinome mammaire • Maladie hépatique aiguë • Maladie thromboembolique active (œstrogènes seul.) • Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme • Diabète • Hypertension • Migraine