

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Recommendations pur le traitement hormonal aux oestrogenes
et aux progestatifs chez la femme menopausee ou au passage
del la menopause. Une prise de position dans le cadre de la
43e reunionde travail de groupe "Zürcher Gesprächskreis"**

Birkhäuser M, Braendle W, Kuhl H, Mueck AO, Neulen J

Thaler CJ

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 7-13

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Recommandations pour le traitement hormonal aux œstrogènes et aux progestatifs chez la femme ménopausée ou au passage de la ménopause.

Une prise de position dans le cadre de la 43^e réunion de travail du groupe « Zürcher Gesprächskreis » (43^e réunion de travail de septembre 2009) *

M. Birkhäuser, W. Braendle, H. Kuhl, A. O. Mück, J. Neulen, C. J. Thaler

On exige pour le traitement hormonal chez la femme ménopausée ou au passage de la ménopause un établissement différentiel de l'indication, reposant sur une évaluation soignée des avantages et des risques dans le cas individuel. Pour procéder à une telle évaluation, les résultats d'études randomisées contrôlées (ERC) constituent une base appropriée dans la mesure où les collectifs de patientes étudiées correspondent à la pratique. Ce n'est que dans de telles conditions que des affirmations pertinentes peuvent être formulées au sujet de l'efficacité et des risques de certains traitements chez les patientes au passage de la ménopause ou ménopausées depuis peu qui demandent conseil et assistance chez le médecin en raison de bouffées de chaleur et d'autres symptômes climatiques. Les grandes études d'observation correctement conçues sont une deuxième source d'informations, à laquelle on pourra recourir pour l'évaluation des avantages et des risques du THS si la population étudiée correspond mieux au collectif des patientes à traiter. Néanmoins, les directives nationales concernant le THS tirent des conclusions à partir des ERC également pour les groupes de patientes qui se distinguent nettement des populations de ces études par leur âge ou en raison de critères de sélection peu réalistes des études.

Les hormones sexuelles jouent non seulement un rôle essentiel pour la procréation, mais aussi pour le métabolisme, le système cardio-vasculaire et le bien-être physique et émotionnel. Après la disparition de la fonction ovarienne reproductive, le déficit en œstrogène et les changements endocriniens peuvent donc causer des troubles affectant le système nerveux végétatif, le système nerveux central, le bien-être général et le métabolisme, avec la possibilité de complications par la suite (syndrome climactérique avec ou sans troubles sexuels, ostéoporose post-ménopausique, diabète de type II, maladies cardio-vasculaires, maladie d'Alzheimer).

Dans l'étude WHI, la présence de bouffées de chaleur avait été un critère d'exclusion et les participantes à l'étude se distinguaient également par d'autres critères importants de la population de patientes rencontrée dans la pratique. Environ 70 % étaient âgées d'au moins 60 ans, 70 à 80 % présentaient un excès de poids ou étaient obèses, 50 % fumaient et plus d'un tiers (48 % dans le groupe sous OEC en monothérapie, 34 % dans le groupe sous OEC + MPA) présentant une hypertension artérielle. Surtout pour le groupe des femmes souffrant de symptômes

en phase de périménopause et en phase précoce de postménopause, on ne dispose d'aucune ERC dont la population correspond aux caractéristiques des patientes à traiter. On est donc obligé de recourir aux grandes études observationnelles de bonne qualité (par exemple à la « Nurses' Health Study »), comme c'est le cas dans les directives émises par les sociétés internationales d'étude de la ménopause (IMS, EMAS) [1–3]. Il est donc nécessaire de tenir compte de tous les résultats pertinents – épidémiologiques, cliniques et expérimentaux – pour une évaluation équilibrée du traitement hormonal substitutif (THS) dans la pratique. Les données disponibles, dont ceux de l'étude WHI, montrent par exemple qu'un début suffisamment précoce du traitement hormonal prévient l'athérosclérose et les infarctus du myocarde et réduit le risque de développer un diabète sucré [4]. Chez les femmes obèses, les œstrogènes réduisent l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie liées au manque d'œstrogène, ce qui permet de réduire en même temps le risque de cancer du sein.

En conséquence, l'évaluation des avantages et des risques du traitement hormonal doit tenir compte de l'âge et du poids de la patiente, de la durée du déficit en œstrogène et du temps écoulé depuis le passage à la ménopause. Les indications et contre-indications applicables dans la pratique au THS chez la femme ménopausée ou au passage de la ménopause n'ont pas fondamentalement changé. Des rapports et des discussions manquant d'objectivité génèrent régulièrement des réactions d'insécurité et d'inquiétude par rapport à l'utilisation d'hormones sexuelles. Les nouveaux résultats ne doivent être jugés qu'après une analyse soignée des études dont ils proviennent et des données disponibles aujourd'hui.

Lors de symptômes dus à un manque d'œstrogènes, un traitement hormonal substitutif est indiqué pour des raisons thérapeutiques. Un traitement au long cours peut être considéré dans le cadre d'une indication individuelle. Chez les femmes âgées de < 60 ans, on n'observe sous THS aucune augmentation de la mortalité totale telle qu'elle serait à craindre dans le cas d'une augmentation significative du risque de maladies cardio-vasculaires ou de cancers. Il semble au contraire qu'un THS permette une réduction significative de 30 % du risque de mortalité totale (10 décès de moins par an sur 10 000 femmes) chez les femmes ménopausées encore jeunes (âgées de < 60 ans ou ayant commencé le THS moins de 10 ans après le passage à la ménopause) [5]. La méta-analyse de Salpeter et al. [6] confirme la réduction significative de la mortalité totale chez les femmes ménopausées encore jeunes (risque relatif [RR] de 0,68; intervalle de confiance [IC] de 0,48 à 0,96). Dans le cas d'un début plus tardif du traitement (femmes âgées de > 60 ans), la mortalité est cependant inchangée (RR: 1,03; IC: 0,91 à 1,16) [6] ou même

* Übersetzter Nachdruck aus J Gynäkol Endokrinol 2010 (Schweiz); 13 (1): 8–12.

Correspondance: Prof. Dr Martin Birkhäuser, CH-4052 Bâle, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

accrue (femmes âgées de 70 à 79 ans: 16 décès de plus par an sur 10 000 femmes [5]). Les deux sources confirment la théorie du « Window of Opportunity » (fenêtre d'opportunité, correspondant à la période favorable pour un début précoce du THS).

Dans le cadre de l'entretien avec le médecin, la patiente doit être informée en détail sur les effets d'un manque d'œstrogène et sur les possibilités et les risques d'un THS.

■ Troubles climatériques

Jusqu'à 80 % des femmes présentant un manque d'œstrogène subissent des symptômes climatériques modérés à sévères, avec un maximum aux âges de 54 à 58 ans [7, 8]. Les troubles végétatifs tels que bouffées de chaleur, sueurs profuses et perturbations du sommeil peuvent être éliminés par un THS correct. Dans le cadre d'un tel traitement, les progestatifs renforcent les effets des œstrogènes. En même temps, d'autres symptômes (par exemple fatigue, irritabilité, nervosité, états dépressifs, perturbations de la sexualité) peuvent être atténués, ce qui permet de préserver les performances de la patiente et sa qualité de vie. Des études à ce sujet ne sont possibles que si les femmes y participant souffrent de ces symptômes. Les ERC telles que l'étude WHI, qui excluent ce collectif de patientes, ne peuvent pas être utilisées pour l'évaluation [9]. Il suffit généralement de doses plus faibles que celles utilisées avant 2002 [10–12]. Les agents psychotropes ont leurs propres indications; ils ne conviennent pas au traitement primaire de symptômes dus à un manque d'œstrogène. Les options thérapeutiques alternatives – dont l'utilisation d'agents psychotropes – doivent toujours être considérées également dans le cadre des réflexions thérapeutiques, mais elles sont généralement inférieures aux THS d'après la plupart des études [13–15].

■ Peau, musculature et articulations

L'âge et le manque d'œstrogène entraînent une réduction du remaniement de collagène, du taux de mitose épidermique et de l'hydratation de la peau (jusqu'à une atrophie). De même, la masse musculaire et la force musculaire diminuent. Les œstrogènes favorisent l'irrigation sanguine et la réhydratation de nombreux organes ainsi que la production et le remaniement de collagène. Ils exercent ainsi par exemple des effets bénéfiques sur les muscles et les articulations. À part cela, ils ont des effets favorables sur la peau et les muqueuses (bouche, nez, yeux). Ils préviennent les signes d'androgénisation qui peuvent se manifester suite à l'excès d'activité androgénique lors d'un manque d'œstrogène (acné, séborrhée, hirsutisme, chute des cheveux). Les effets sur la peau ont été démontrés dans les études cliniques correspondantes [16–18]. La réhydratation souhaitée des tissus peut se traduire par une légère prise de poids, qui a cependant été plus importante sous placebo que sous traitement hormonal dans les ERC telles que l'étude PEPI [19, 20] et dans l'étude WHI [21].

■ Système urogénital

Le manque d'œstrogène entraîne des modifications atrophiques des voies urogénitales. Ces changements et leurs conséquen-

ces (par exemple symptômes vulvo-vaginaux, dyspareunie, vaginite, uréthro-cystite) sont atténués par un traitement systémique ou local aux œstrogènes. Les troubles mictionnels dus au manque d'œstrogène peuvent être réduits, bien qu'une régression objective de l'incontinence ne soit pas démontrée [22]. L'application locale d'œstriol/œstradiol en faibles doses est appropriée pour traiter l'atrophie des voies urogénitales. Dans le cas de doses élevées, des effets œstrogéniques systémiques sont probables.

■ Phyto-œstrogènes

Certains extraits de plantes peuvent réduire les troubles climatériques d'intensité relativement légère [11, 13–15]. Fondamentalement, de tels effets doivent être étudiés versus placebo. Certains de ces extraits contiennent des quantités non négligeables de substances déployant une activité œstrogénique (phyto-œstrogènes) dont les effets ne sont pas encore suffisamment étudiés.

■ Ostéoporose

Le manque d'œstrogène provoque une perte accélérée de masse osseuse et accroît le risque de fractures. Un THS correct prévient ces risques et réduit significativement de 30 à 40 % l'incidence de fractures des corps vertébraux et du col du fémur [23, 24]. Le risque relatif de fractures (toutes localisations confondues) est de 0,76 (IC: 0,69 à 0,83) sous l'association OEC/MPA et de 0,70 (IC: 0,63 à 0,79) sous OEC seul. Dans le cadre du traitement, certains progestatifs (par exemple la noréthistérone) peuvent renforcer les effets des œstrogènes. Étant donné que ces effets protecteurs des œstrogènes permettent de retarder le moment d'atteindre le seuil de fracture, l'administration d'œstrogènes dans les premières années de la ménopause est le traitement de choix pour prévenir l'ostéoporose. Dans le groupe d'âge de 50 à 59 ans, un THS est efficace, sûr et rentable pour prévenir les fractures dues à l'ostéoporose, même chez les patientes à faible risque [5, 24, 25].

Les préparations faiblement ou ultrafaiblement dosées influencent favorablement la densité minérale osseuse et le métabolisme osseux [26], mais on manque d'études prospectives randomisées correspondantes sur l'incidence des fractures. Bien qu'il n'existe pas d'études directement comparatives sur les THS versus bisphosphonates dans la prévention des fractures osseuses, il n'existe pas non plus de preuves d'une supériorité de l'efficacité ou du profil de risque des bisphosphonates ou d'autres traitements antirésorptifs par rapport au THS.

Les femmes âgées souffrant d'une ostéoporose manifeste ont besoin d'un traitement spécifique (par exemple bisphosphonates, raloxifène, ranélate de strontium, téraparatide), mais les effets à long terme de ces traitements ne sont pas encore suffisamment étudiés.

L'activité physique et un apport suffisant en calcium et en vitamine D (besoin quotidien, apport alimentaire compris: 1500 mg de calcium et 800 UI de vitamine D) sont des conditions essentielles pour un métabolisme osseux normal.

■ Maladies cardio-vasculaires

Dans les 5 à 10 premières années après la ménopause, le manque d'œstrogène entraîne un développement accéléré de l'athérosclérose. Ainsi, celle-ci finit par affecter 55 % des femmes [27]. Cet effet est renforcé par un syndrome métabolique – caractérisé par une insulino-résistance, une hyperinsulinémie chronique et une hypertension artérielle – qui se développe en présence d'un excès de poids ou d'une obésité chez de nombreuses femmes ménopausées. Par leur influence sur la paroi vasculaire et le métabolisme, les œstrogènes administrés dans le cadre d'un traitement commencé tôt (fenêtre d'opportunité) ont des effets préventifs contre l'athérosclérose [28]. Chez les femmes ayant commencé le traitement avant l'âge de 60 ans, on a observé dans l'étude WHI significativement moins de plaques d'athérome coronariennes sous œstrogènes que sous placebo (analyse ITT: 0,58 [p = 0,03]; adhérence d'au moins 80 %: 0,39 [p = 0,004]) [28]. Dans la même étude, le risque annuel de maladies cardio-vasculaires était réduit de 6 cas sur 10 000 femmes sous œstrogènes dans les 10 premières années suivant la ménopause, tandis que ce risque était accru dans le cas d'un début tardif du traitement [5, 29]. Des résultats similaires ont été obtenus dans la Nurses' Health Study [30].

Ainsi, en déployant des effets vasodilatateurs, protecteurs de l'endomètre et vasodilatateurs ainsi que des effets favorables sur le syndrome métabolique, les œstrogènes influencent positivement le système artériel chez les femmes sans dommages sévères préexistants. Ceci s'applique en particulier aux femmes précocement ou prématurément ménopausées qui ont des vaisseaux sanguins fondamentalement intacts. On ignore dans quelle mesure les différents progestatifs influencent ces effets. L'étude « HERS » a montré que dans le cas de maladies cardio-vasculaires préexistantes (angine de poitrine, athérosclérose ou antécédent d'infarctus du myocarde), le fait de commencer un THS peut avoir une influence négative [31]. Les œstrogènes réduisent le risque de cardiopathies coronariennes dans les 10 premières années suivant la ménopause, mais l'augmentent dans le cas d'un THS commencé tard (> 20 ans après la ménopause) [5, 29, 32]. Une méta-analyse portant sur 23 ERC a également démontré les effets bénéfiques associés au THS plus particulièrement si ce traitement est commencé dans les 10 premières années suivant la ménopause [6]. C'est pourquoi un début précoce permet d'attendre des effets préventifs bénéfiques. Néanmoins, la prévention primaire de maladies cardio-vasculaires n'est pas considérée comme une indication pour un THS. Pour la prévention secondaire, le THS n'est pas approprié. Si des patientes présentant des problèmes cardio-vasculaires préexistants souffrent de symptômes climactériques prononcés, on pourra considérer un THS en association avec le traitement approprié de médecine interne (par exemple aux statines) [33].

■ Maladies cérébrovasculaires et système nerveux central

Dans l'étude WHI et dans la Nurses' Health Study, une faible augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques a été observée en fonction de l'âge [34, 35]. Celle-ci a été d'un seul cas supplémentaire par an sur 10 000 femmes dans l'étude WHI chez les femmes de 50 à 59 ans [35]. Le risque

était plus élevé chez les femmes souffrant d'hypertension, les femmes plus âgées et les femmes obèses [36]. Chez les femmes ayant commencé le traitement tard (> 10 ans après la ménopause), l'étude WHI a enregistré 10 AVC sous placebo par rapport à 25 AVC (+15 cas) sous THS sur 10 000 patientes-années [35].

Les études d'observation ont révélé un risque réduit de maladie d'Alzheimer chez les femmes ayant commencé leur traitement hormonal au début de la ménopause [37, 38]. Il est possible que le bénéfice atteint sous œstrogènes au niveau de la cognition dépende de l'âge de la patiente au début du traitement [39]. Aucune de ces deux hypothèses n'est cependant confirmée à ce jour par des preuves provenant d'études prospectives randomisées.

■ Maladies veineuses thromboemboliques

Le risque annuel de base de thromboembolies veineuses est de 5 cas sur 100 000 femmes à l'âge de 50 ans et de 13 cas sur 100 000 femmes à l'âge de 60 ans. Les données épidémiologiques disponibles indiquent une augmentation du risque relatif sous THS. Dans le groupe d'âge de 50 à 59 ans, l'étude WHI a enregistré 2 cas supplémentaires sur 10 000 patientes-années [40]. Le risque est accru surtout au début du traitement et augmente en fonction de l'âge. La patiente présente des antécédents individuels ou familiaux de thrombophilie, son risque de thrombose sous THS peut être fortement accru. Il semble que cette augmentation soit plus faible ou absente (également chez les groupes à risque) dans le cas d'une administration transdermique [41]. Dans le cadre d'une prévention appropriée des thromboses, il n'est pas nécessaire d'arrêter le THS avant une opération.

■ Protection de l'endomètre

Des effets œstrogéniques seuls exercés sur l'endomètre pendant une période prolongée sont associés de façon dose-dépendante à un risque accru d'hyperplasie et de carcinome [42–44]. C'est pourquoi l'utilisation complémentaire adéquate de progestatifs est indiquée pour protéger l'endomètre (la seule indication) chez les femmes dont l'utérus est intact.

En phase de transition périménopausique, on observe sporadiquement des taux accrus d'œstrogène en l'absence d'une fonction suffisante du corps jaune. Dans un tel cas, une administration cyclique de progestatifs est recommandée pour prévenir une hyperplasie – et ainsi un cancer – de l'endomètre. Pour les mêmes raisons, un complément progestatif régulièrement administré en dose suffisante pendant assez longtemps est nécessaire dans le cadre du traitement œstrogénique [43, 44]. La mise en place d'un DIU aux progestatifs peut être une forme de traitement complémentaire appropriée à cet effet [45]. Dans le cadre d'un traitement œstro-progestatif continu à faible dose d'œstrogène, la dose du progestatif synthétique nécessaire pour protéger l'endomètre est faible également [12, 43, 44]. Par contre, une administration complémentaire orale ou transdermique de progestérone ne semble pas être suffisamment efficace pour prévenir l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre due aux œstrogènes, mais on ignore encore si ce manque d'effica-

cité provient d'une trop faible dose ou du mode d'administration. Les léiomyomes utérins et l'endométriase ne sont pas des contre-indications absolues au THS.

Aussi bien en phase de périménopause que sous traitement œstrogénique, la prévention fiable d'une hyperplasie de l'endomètre ne peut être obtenue que par la provocation régulière d'hémorragies de privation progestative ou par ou une atrophie de l'endomètre induite par progestatifs. Lors d'un traitement cyclique, le progestatif doit être administré en dose adéquate au moins 12 jours par mois. Les préparations ultrafaiblement dosées assurent un contrôle fiable des hémorragies [12].

■ Risque de cancer du sein

Les stéroïdes sexuels ne sont pas cancérogènes, mais ils peuvent influencer la croissance de cancers hormonodépendants. Les progestatifs renforcent la prolifération œstrogénodépendante du tissu de la glande mammaire.

L'influence du THS sur le risque de cancer du sein dépend en large mesure du poids corporel ou de l'indice de masse corporelle (BMI): une augmentation du risque de cancer du sein n'est observée que chez les femmes présentant un poids normal (BMI < 25 kg/m²) après une longue durée de prise. Les femmes obèses sans traitement ont un risque doublé à triplé de cancer du sein [47, 48]. Chez les femmes présentant un excès de poids (BMI > 25 kg/m²) ou une obésité (BMI > 30 kg/m²), le THS ne provoque aucune augmentation supplémentaire du risque de cancer du sein. Il pourrait même être associé à une réduction de ce risque [49–51]. Par conséquent, l'influence du THS sur le risque de cancer du sein enregistré dans une étude dépendra du pourcentage de femmes présentant un excès de poids ou une obésité [52].

À part cela, une prise de poids entre la 18^e année de vie et le début de la ménopause est un facteur important pour le risque de cancer du sein. Une étude prospective du NIH montre qu'une augmentation du risque de cancer du sein due à une prise de poids peut être prévenue par un THS [53]. Dans l'étude WHI, le traitement par œstrogène seul a même permis une réduction significative du risque de cancer du sein – surtout du risque de carcinome intracanalair – chez les femmes suffisamment fidèles au traitement [54].

Vu la faible probabilité qu'il s'agisse là d'un effet direct des œstrogènes sur le cancer du sein, il est probable que cette observation soit due aux effets métaboliques des œstrogènes. Sachant que 80 % des femmes ménopausées en question présentaient un excès de poids ou une obésité, on songe en premier lieu au symbole métabolique, dont le critère principal est une insulino-résistance. L'hyperinsulinémie ainsi provoquée constitue un stimulus puissant pour la croissance du cancer du sein [55–59]. Or, le taux sanguin d'insuline présente une corrélation significative avec le BMI [56, 60]. Chez les femmes qui ont un manque d'œstrogène, le THS entraîne une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une réduction des taux accrus d'insuline. Ces effets sont associés à une réduction du risque accru de cancer du sein [55]. Cela pourrait expliquer pourquoi aucune augmentation du risque de cancer du sein n'a été observée sous OEC dans l'étude WHI [24, 54].

Dans cette étude, un risque accru de cancer du sein sous traitement œstro-progestatif n'a été observé que chez les femmes prétraitées aux hormones [61, 62]. Vu le pourcentage très élevé (70 %) de femmes présentant un excès de poids ou une obésité dans l'étude WHI, l'effet protecteur du THS avant le début de l'étude a fait qu'aucune augmentation du risque de cancer du sein n'a été observée dans le groupe sous placebo, contrairement au groupe sous placebo sans prétraitement par THS. L'augmentation calculée du risque pourrait donc être une erreur liée à la sélection [63].

Vu que le nombre des études de bonne qualité ayant examiné le THS sur > 5 ans est très faible et que les schémas thérapeutiques étudiés sont en partie très différents d'une étude à l'autre, les données disponibles sur le THS à long terme et la signification des progestatifs sont contradictoires. Pour la clinique, on peut en déduire que chaque administration d'hormones à long terme (> 5 ans) – même s'il s'agit d'un œstrogène seul [64] – exige une indication clairement établie et que toutes les femmes recevant un THS avec ou sans ajout de progestatif doivent être informées du risque éventuellement accru. D'après les données de l'étude WHI, cette augmentation du risque se situe toutefois à l'échelle du dixième de pourcentage et est donc nettement plus faible que la présence d'autres facteurs de risque, dont en particulier l'obésité.

La légère augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes sous traitement œstro-progestatif au long cours est associée dans la plupart des études à une mortalité réduite [65–69]. Aucune différence n'a été démontrée entre les différents œstrogènes, progestatifs ou formes d'administration en ce qui concerne leur influence sur le cancer du sein. Il n'existe à ce sujet que très peu d'indices suggérant de telles possibilités dans les études d'observation réalisées à ce jour [70–74]. D'anciennes publications de l'étude E3N avaient postulé des effets plus favorables de la progestérone et de la dydrogestérone [71, 72], mais cette supposition a dû être abandonnée dans un travail récemment publié sur une durée d'administration de > 5 ans [75].

Dans deux études randomisées, contrôlées contre placebo, il a été constaté qu'un traitement à la tibolone réduit le risque de cancer du sein lobulaire [76], mais accroît le risque de récurrence des patientes atteintes de cancer du sein [77]. L'indication d'un traitement hormonal substitutif au long cours exige une évaluation soignée du rapport avantages-risques.

L'évolution de l'incidence du cancer du sein après l'arrêt prématuré de l'étude WHI est extrêmement contradictoire et sans doute due à différents facteurs. Cette plurifactorialité interdit de conclure à un rapport causal avec la réduction générale de l'administration du THS depuis 2002. Une régression a été observée dans certains États des États-Unis, mais elle avait commencé dès avant 2002 [78–80]. Dans d'autres pays, par exemple au Royaume-Uni et en Norvège, aucune réduction de l'incidence du cancer du sein n'a été observée dans la même période [81]. Globalement, l'incidence du cancer du sein tend plutôt à augmenter en Europe depuis 2004 d'après les analyses de 25 pays de l'UE, et une comparaison entre les États-Unis et l'Europe a révélé de fortes différences des données [82].

Un THS est contre-indiqué après le traitement d'un cancer du sein. Dans les cas justifiés, la décision individuelle pour ou

contre un THS exige une analyse soigneuse du rapport avantages-risques et une éducation appropriée de la patiente [83, 84]. Dans de tels cas, les progestatifs doivent être utilisés avec autant de retenue que possible [85–89].

D'autres cancers, dont le cancer du col utérin, ne sont pas des contre-indications absolues au THS.

■ Sexualité et qualité de vie

La perception de la ménopause et son influence sur la qualité de vie varient fortement entre les différentes cultures et régions du monde [7, 90–95]. La qualité de vie peut être définie sous plusieurs aspects, selon des paramètres médicaux, culturels ou sociaux, mais elle reste toujours subjective, ce qui rend son évaluation difficile dans le cadre d'ERC. En outre, la décision en faveur d'un traitement qui doit améliorer la qualité de vie est également influencée par la perception subjective. Ainsi, on discute si un THS n'est justifié que dans le cas d'une détérioration massive de la qualité de vie ou si une réduction subjectivement perçue de la qualité de vie et de la sexualité suffit déjà pour qu'un THS soit indiqué.

L'étude WHI était mal appropriée pour évaluer les effets du THS sur la qualité de vie et la sexualité, puisque 11 % seulement des participantes souffraient de symptômes climactériques significatifs (bouffées de chaleur modérées ou sévères). Un tel pourcentage ne pouvait pas permettre une comparaison fiable de la qualité de vie entre les femmes sous traitement et les femmes sous placebo. L'étude WHI n'est donc pas représentative des femmes en phase de périménopause ou de postménopause consultant à cause de symptômes climactériques affectant la qualité de vie. Par contre, les études d'observation montrent que la qualité de vie et la sexualité s'améliorent sous THS [96–98] ou sous tibolone [99]. Dans l'étude SWAN, les femmes qui souffraient initialement de symptômes vasomoteurs ont atteint une amélioration significative du score HRQOL (« Health-related quality of life ») sous THS [100]. Pitkin et al. [101] ont conclu la même chose dans une étude auprès de femmes récemment ménopausées souffrant de symptômes. L'étude WISDOM, une ERC, a montré qu'un THS d'association commencé plusieurs années après la ménopause permet encore d'améliorer le niveau de HRQOL. Welton et al. [102] et Modolska et al. [103] ont observé que les taux endogènes d'œstradiol sont un facteur important pour prédire la survenue de troubles sexuels chez les femmes âgées encore sexuellement actives. Cela peut expliquer l'efficacité d'un THS seul lors de dysfonctions sexuelles après la ménopause. Une administration complémentaire d'androgènes pour améliorer la sexualité n'est utile que dans le cas d'un déficit en androgènes [104, 105].

Il n'existe aucune preuve d'une amélioration significative de la qualité de vie avec les médicaments dits naturels.

■ Traitement hormonal

Les agents appropriés pour ce type de traitement englobent des œstrogènes tels que l'œstradiol et ses esters ainsi que les œstrogènes conjugués. L'œstriol en dose usuelle n'a aucun ou presque

aucun effet prolifératif sur l'endomètre; ses effets sur le métabolisme osseux et lipidique sont insuffisants. L'éthinylœstradiol n'est pas recommandé pour le THS parce qu'il déploie des effets puissants sur le foie, associés des effets indésirables. Son efficacité contre les bouffées de chaleur est relativement faible. C'est pourquoi l'utilisation d'inhibiteurs de l'ovulation faiblement dosés dans la périménopause n'empêche pas forcément les bouffées de chaleur.

Un THS doit être commencé avec la plus faible dose d'œstrogène possible. Par la suite, la dose doit être adaptée de sorte à réduire les effets indésirables et les risques dans toute la mesure du possible. Ceci s'applique également aux progestatifs. En tant que nouvelle définition de la posologie des œstrogènes, un groupe de travail de l'IMS [10] a proposé:

	Élevée	Standard	Faible	Ultra-faible
17β-œstradiol micronisé, par voie orale (mg)	4,0	2,0	1,0	0,5***
17β-œstradiol valérate, par voie orale (mg)		2,0	1,0	
œstrogènes équins conjugués (OEC), par voie orale, (mg)*	1,25	0,625	0,3/0,45	
17β-œstradiol, patch transdermique, µg	100	50	25	14**

* L'OEC n'est disponible en Suisse que via la pharmacie internationale.
** Une préparation transdermique de 14 µg est actuellement disponible aux États-Unis. *** D'après de nouvelles propositions, le seuil d'une dose ultrafaible par voie orale peut être baissée à 0,25 mg d'œstradiol micronisé du point de vue des effets sur le squelette.

Dans le cadre d'un THS correct (indication individualisée, utilisation de la plus faible dose efficace, utilisation pas plus longtemps qu'indiquée), les avantages sont supérieurs aux risques chez les femmes encore jeunes (début du THS avant la 60^e année de vie ou dans les 10 premières années après le passage à la ménopause). Un THS ne doit toujours être commencé qu'après information détaillée, documentée dans le dossier de la patiente, avec prise en compte du rapport avantages-risques individuel. En outre, l'indication doit régulièrement être réévaluée (au moins une fois par an).

Référence:

- Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH, the EMAS Board Members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008; 61: 227–32.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy Issued on behalf of the Board of the International Menopause Society. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. On behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267–72.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, 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.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
- Oldenhave A, Jaszmann LJB, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.
- Stadberg E, Mattson LA, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 442–8.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
- Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for

- hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
11. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.
12. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, et al. Ultra-lowdose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 63–73.
13. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 115–20.
14. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
15. Krejlikamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 65–74.
16. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. A pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43–55.
17. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–17.
18. Castelo-Branco C, Figueiras F, Martinez de Osaba M, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86.
19. Writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
20. Espeland MA, Stefanick ML, Kritiz-Silverstein D et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549–56.
21. Chen Z, Bassford T, Gree SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651–6.
22. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, et al. The effect of estrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711–8.
23. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
24. Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M, et al., for The Women's Health Initiative Steering Committee. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *The Women's Health Initiative Controlled Trial*. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
25. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817–28.
26. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2007; 22: 1791–7.
27. Kiechl S, Willeit J, for the Bruneck Study Group. The natural course of atherosclerosis. Part I: Incidence and progression. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1484–90.
28. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
29. Hsia J, Langer RD, Manson JAE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
30. 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.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
32. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
33. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.
34. Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.
35. Hendrix SL et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
36. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.
37. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women the Cache County study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.
38. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.
39. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–30.
40. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
41. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
42. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
43. Wells M, Ulrich LG, Sturdee DW, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325: 239–42.
44. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131–7.
45. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 2002; 109: 136–44.
46. Chabbert-Buffet N, Fabre A, Rahy Z, et al. Prevention of estrogen-induced endometrial cancer in postmenopausal women: Micronized progesterone may not be as potent as other progestins. 8th European Congress on Menopause (EMAS), London (UK); May 20, 2009. *Maturitas* 2009; 63 (Suppl 1); in press.
47. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
48. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö diet and cancer study. *Int J Cancer* 2003; 103: 246–52.
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Collaborative re-analysis 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.
50. Schairer C, Lubin J, Sturgeon S, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
51. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83–97.
52. Kuhl H, Wiegatz I. *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*, 4. Aufl. UNI-MED-Verlag, Bremen, 2008.
53. Ahn J, Schatzkin A, Lacey Jr JV, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091–100.
54. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
55. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48–60.
56. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42–51.
57. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002; 323: 140–5.
58. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 267–75.
59. Kuhl H, Wiegatz I. Kommentar zu den Ergebnissen der deutschen Brustkrebsstudie MARIE. *Frauenarzt* 2008; 49: 1033–4.
60. Goodwin PJ, Ennis M, Bahl M, et al. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 517–25.
61. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
62. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. 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.
63. Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004; 7: 319–23.
64. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
65. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: A quality review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
66. Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.e1–342.e9.
67. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
68. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control*, 1996; 7: 447–57.
69. DiSaia P, Brewster W, Ziotas A, Anton-Culveeh H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 541–5.
70. de Lignieres B, De Vathaire F, Fournier S, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332–40.
71. 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.
72. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–54.
73. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354–60.
74. Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy and variations in the risk of breast cancer. *Br J Obstet Gynecol* 2008; 115: 169–75.
75. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. 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.
76. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697–708.
77. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.
78. Hausauer AK, Keegan, Chang ET, et al. Recent trends in breast cancer incidence in US white women by county-level urban/

- rural and poverty status. *BMC Med* 2009; 7: 31–42.
79. Kurian AW, Clarke CA, Carlson RW. The decline in breast cancer incidence: real or imaginary? *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 21–8.
80. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670–4.
81. Farmer R. Mitteilungen EMAS-Kongress 2009, London, in press.
82. Mueck AO, Wallwiener D. Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007; 48: 812–7.
83. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–5.
84. von Schoultz E, Rutqvist LE, on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 533–5.
85. Hershman DL, Cho C, Crew KD. Management of complications from estrogen deprivation in breast cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 29–36.
86. Antoine C, Liebens F, Carly FB, Pastijn A, Rozenberg S. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric* 2007; 10: 23–6.
87. Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer safety considerations. *Drug Safety* 2005; 28: 1085–100.
88. Pritchard KI, Khan H, Levine M, et al. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166: 1017–22.
89. Chlebowski RT, McTiernan A. Elements of informed consent for hormone replacement therapy in patients with diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 130–42.
90. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 35–51.
91. Haines CJ, Xing SM, Park KH, et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
92. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207–14.
93. Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184–92.
94. Lock M, Kaufert P. Menopause, local biologies and cultures of aging. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 494–504.
95. Lock M. Ambiguity of ageing: Japanese menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–47.
96. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.
97. Modelska K, Milan ML. Treatment of female sexual dysfunction in postmenopausal women – What is the evidence? *Rev Gynaecol Practice* 2004; 4: 121–31.
98. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3148–57.
99. Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21–8.
100. Hess R, Colvin A, Avis NE, et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008; 15: 422–8.
101. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, et al. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 116–23.
102. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: 1190–8.
103. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, et al. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 124–33.
104. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, 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.
105. Bachman G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)