

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Raportul beneficiu-risc în terapia hormonală în menopauză

Doctorand VICTOR DAN ONA

Conducător de doctorat FLORIN VASILE STAMATIAN



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚEGANU
CLUJ-NAPOCA

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Definiție. Clasificare. Scurt istoric	17
2. Manifestări clinice în menopauză	19
2.1. Simptomele imediate	19
2.2. Simptomele tardive ale menopauzei	21
3. Principii de TSH	23
3.1. Principii clinice ale TSH	23
3.2. Principii paraclinice ale TSH	24
3.3. Monitorizarea tratamentului	24
4. Corelațiile între noțiunile de endocrinologie a menopauzei cu principiile terapeutice generale	27
5. Noțiuni de fiziologie a aparatului genital raportate la principiile terapeutice generale	31
5.1. Estrogenii	31
5.2. Progesteronul	32
5.3. SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)	33
5.4. STEAR (Tibolone – Livial)	34
5.5. Androgeni/ Testosteron/ DHEA	34
6. Reacții adverse și contraindicațiile TSH	37
6.1. Efectele secundare la estrogeni	37
6.2. Efectele secundare la progesteron	37
6.3. Contraindicațiile THS	38
7. Terapia alternativă și complementară ca adjuvant al tratamentului simptomelor din menopauză	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
1. Ipoteza de lucru	43
2. Metodologie generală	45
3. Studiul bazat pe date socio-demografice și clinice de selectare a pacientelor pentru TSH sau terapie alternativă	47
3.1. Introducere	47
3.2. Material și metodă	47
3.3. Rezultate	48
3.4. Discuții	52
3.5. Concluzii	58
4. Corelația TSH cu simptomatologia din menopauză	61
4.1. Introducere	61
4.2. Material și metodă	61

4.3. Rezultate	63
4.4. Discuții	70
4.5. Concluzii	72
5. Corelația TSH-modificări uro-genitale	73
5.1. Introducere	73
5.2. Material și metodă	74
5.3. Rezultate	76
5.4. Discuții	80
5.5. Concluzii	81
6. Corelația TSH cu bolile cardio-vasculare	83
6.1. Introducere	83
6.2. Material și metodă	83
6.3. Rezultate	84
6.4. Discuții	88
6.5. Concluzii	93
7. Corelația TSH-osteoporoza	95
7.1. Introducere	95
7.2. Material și metodă	97
7.3. Rezultate	99
7.4. Discuții	101
7.5. Concluzii	102
8. Corelația TSH-riscul cancerului endometrial și alte tipuri de neoplazii	103
8.1. Cancerul endometrial	103
8.1.1. Introducere	103
8.1.2. Material și metodă	104
8.1.3. Rezultate	105
8.1.4. Discuții	106
8.1.5. Concluzii	109
8.2. Cancer mamar și alte tipuri de neoplazii	109
9. Cazuri clinice personale corelate cu terapia de substituție hormonală în menopauză	115
9.1. Cazul 1	115
9.2. Cazul 2	119
9.3. Cazul 3	122
9.4. Cazul 4	124
10. Discuții generale	129
11. Concluzii generale	131

REFERINȚE

133

ANEXE

141

CUVINTE CHEIE

Menopauza, substituție hormonală în menopauză, uro-ginecologie

INTRODUCERE

Asistăm la ora actuală la un fenomen de îmbătrânire a populației planetei, astfel încât rata speranței de viață a femeilor din Europa este de 80 de ani, reprezentând o creștere a valorilor față de anul 1800 când aceasta era de 42 de ani și față de anul 1900, când era de 51 de ani. Această evoluție cunoaște o mai mare amploare în țările dezvoltate, preconizându-se faptul că în anul 2031, în Japonia, speranța de viață va fi de 85 de ani. În consecință, în prezent perioada post-menopauză acoperă mai mult de o treime din viață a femeii, fapt ce justifică pe deplin interesul acordat metodelor de îmbunătățire a calității vieții.

Specialiștii în Sănătate publică atenționează că această creștere continuă a speranței de viață la ambele sexe are un impact social important, implicând luarea din timp a unor măsuri adaptate, pentru a nu fi surprinși de cerințele sociale și medicale ce reies din procesul de îmbătrânire a populației.

Preocupările medicale adresate pacienților noastre, interesează o categorie largă de specialiști, astfel încât cerința de a se ajunge la un consens între motto-ul "avantaje-dezavantaje" a unei terapii de substituție hormonale să fie clar explicată pacientei, care în final este singura care poate lua decizia acceptării acestui tratament.

Se consideră că odată cu creșterea speranței de viață, medicina modernă caută să asigure o creștere a calității vieții. În ultimii ani s-a convenit faptul că terapia de substituție hormonală poate ajuta la îndeplinirea acestui deziderat, beneficiile acesteia fiind atât de importante încât aceasta se justifică, în ciuda riscurilor cunoscute.

În prezent se constată că adresabilitatea la substituția hormonală în menopauză în țările cu un sistem sanitar dezvoltat este de circa 25%, spre deosebire de țările în curs de dezvoltare unde acest procent este de sub 5%. O

soluție este înlocuirea TSH cu o terapie alternativă și complementară, prin metode cu tradiții vechi, mereu actualizate și acceptate de populație.

Datorită efectelor imediate sau pe termen lung, menopauza nu reprezintă doar o problemă personală, ci devine o problemă cu efect familial, social, economic, major. În lumea modernă statusul funcțional și vitalitatea femeii de vârstă a treia este o cerință, neexistând nici o explicație ca aceasta să accepte și să tolereze simptomele și semnele climaxului și cu atât mai puțin manifestările patologiilor asociate acestuia, descrise pe larg în domeniile practicii medicale.

Terapia de substituție hormonală este aplicată în menopauză de mai bine de o jumătate de secol, medicația fiind în schimbare, în funcție de datele noi apărute în domeniu, prin cercetările în domeniul fiziologiei și farmacologiei, funcției ovariene, pe prim plan al cerințelor aflându-se utilizarea unor preparate care să încline balanța beneficiu-risc în favoarea primului element.

Terapia hormonală în menopauză reprezintă la ora actuală un subiect de discuție și controversă, în literatura de specialitate, iar în România este privită cu rezervă, atât de pacienți cât și de medici. Propaganda negativă privind amploarea efectelor secundare ale TSH comparativ cu avantajele sale au pornit de la studii eronate din punct de vedere epidemiologic și statistic, ce au fost completate ulterior.

Suntem în continuare în fața unei întrebări privind beneficiile și riscurile TSH, motiv pentru care am ales această temă de cercetare, larg discutată în literatura medicală de specialitate, constituind un subiect de actualitate în viitor.

CERCETAREA PERSONALA

1. Studiul bazat pe date socio-demografice și clinice de selectare a pacientelor pentru TSH sau terapie alternativă

Studiul are la bază aprecierea, investigarea și analizarea unor date socio-demografice și clinice generale, urmărind un protocol complex de desfășurare. Aprecierea procentuală a cazurilor, după modalitatea de instalare a menopauzei ne arată faptul că din totalul de 159 de pacienți operați în această perioadă au rămas sub urmărire 109 ceea ce reprezintă 68% pe când la pacienții în menopauza naturală procentul a fost de 40% date ce demonstrează că manifestările brutale ale menopauzei chirurgicale determină pacienta să se prezinte cu mai multă conștiințiozitate la medic.

După mediul de proveniență, din cele 159 de bolnave operate, 58 au provenit din mediul rural și 101 din mediul urban.

Pacientele ce s-au prezentat ambulator provin în majoritate din mediu urban. Din cele 159 de bolnave operate, 8 dintre ele au necesitat în funcție de solicitarea în scris, vârstă, patologia ovariană asociată, rezultatul investigării colului, utilizarea tehnicii de histerectomie subtotală cu anexectomie bilaterală. În funcție de vârstă 7 paciente au fost sub 40 de ani, 19 (40-44 ani), 52 (45-50 ani), 75 (50-60 ani) și 6 cazuri peste 60 de ani. În funcție de nivelul de pregătire profesională am obținut următoarele date: studii superioare 19 (12%); studii gimnaziale 71, (44%); paciente cu studii medii 69, (44%).

Ținând cont de legătura dintre obezitate ca și factor favorizant și riscul metabolic, cardiovascular și de AVC, cu cancerul de endometru, am luat în studiul indexul de masă corporală a pacientelor operate, după formula de calcul G/\hat{I}^2 . Cu obezitatea extremă, cu IMC > 40 am întâlnit un singur caz, obezitate de gradul II, cu IMC între 35-39,9 am găsit la 5 cazuri, obezitate de gradul I, cu IMC 30,0-34,9 la 15 cazuri. Supragreutatea a fost întâlnită la un număr de 44 cazuri cu IMC 25,0-29,9, iar IMC între 18,5-24,9 la 74 de cazuri.

2. Corelația TSH cu simptomatologia din menopauză

Simptomatologia imediată reprezintă elementul care aduce pacienta la medic, fiind indicația primă pentru terapia hormonală în menopauză.

Obiectivul cercetării a fost selectarea celor mai frecvente și supărătoare dintre manifestările menopauzei, le-am analizat individual ca entități separate și am evaluat rezultatul diferitelor tipuri de terapii și răsunetul caracteristicilor personale și de viață a pacientelor în managementul simptomelor.

Pacientele au fost împărțite în 3 loturi distincte în funcție de terapia primită: Grupul A: Terapie estrogenică (pacientele histerectomizate) 109 cazuri; Grupul B: Terapie estro-progestativă (ambulator) 141 cazuri; Grupul C: Terapie alternativă (fitoterapie) 178 cazuri.

Principalele simptome au fost evaluate conform unui chestionar cu notare de la 0-3, 0 valoarea minimă și 3 maximă.

Din punct de vedere statistic am folosit o regresie logistică ordonată (Ordered Logit Model), care are ca formulă generală:

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = F(c_{j+1} - x_i b) - F(c_j - x_i b)$$

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = \frac{\exp(c_{j+1} - x_i b)}{1 + \exp(c_{j+1} - x_i b)} - \frac{\exp(c_j - x_i b)}{1 + \exp(c_j - x_i b)}$$

Se observă că media intensității bufeurilor a fost aproximativ 2,4 în toate cele 3 loturi studiate.

Simptomatologia s-a ameliorat sub toate tipurile de terapie, aceasta fiind semnificativă statistic în lotul tratat cu estrogen și progesterone ($p < 0.034$).

Diferența între scorurile autoevaluării simptomatologiei a fost cea mai importantă la controlul de 3 luni, ulterior bufeurile au continuat să scadă ca intensitate, dar cu diferențe mai mici de la un control la altul.

La controlul 3, respectiv la 24 luni de tratament, atât terapia estrogenică (transdermic), cât și cea estroprogestativă (per os) au fost semnificative statistic ($p = 0.096$, $p = 0.028$). Fitoterapia s-a dovedit eficientă clinic, dar datele adunate nu au valoare statistică.

3. Corelația TSH-modificări uro-genitale

Atât menopauza cât și substituția hormonală sunt implicate direct sau indirect în patologia uro-ginecologică. Modul de acțiune și efectul acestora este foarte controversat, iar rezultatele sunt contradictorii, motiv pentru care literatura uro-ginecologică solicită în mod real completarea studiilor actuale cu noi cercetări

Din lotul total de paciente chestionate în legătură cu simptomatologia 211 au prezentat acuze urinare. Acestea au fost împărțite în grupul pacientelor cu tratament hormonal sistemic și grupul pacientelor cu fitoterapie. S-a organizat un al treilea grup de paciente cu simptomatologie genito-urinară, aflate în menopauză stabilizată, fără alte simptome generale sau care au refuzat terapia hormonală sistemică sau fitoterapia, cărora li s-a administrat terapie hormonală intravaginală (Colpotrophine 1 ovul/ zi sau Vagifem 1 aplicație/zi).

Afecțiunile urmărite au fost infecțiile urinare recidivante, VHA și IUE. Conform datelor din literatură, am propus pacientelor o abordare nespecifică a simptomatologiei, astfel:

Lotul 1 TSH sistemică (per os sau transdermică); 129 paciente; Lotul 2 TH intravaginal; 109 paciente; Lotul 3 fitoterapie; 82 paciente

Pacientele au fost chestionate și evaluate cât de supărătoare este afecțiunea (fiecare dintre ITU, VHA, IUE) și simptomele cuantificate de la 0→3, 0=minim→3=sever.

Cistitele au fost tratate cu Fosfomicină 3 g doză unică conform Ghidului European de Urologie, asociat cu șase luni de terapie hormonală sistemică sau

locală sau fitoterapie conform lotului corespunzător. Pacientele cu simptome de vezică hiperactivă au primit Solifenacin 5 mg/zi/14 zile, asociat cu șase luni terapie hormonală sistemică sau locală sau fitoterapie conform lotului corespunzător.

S-a solicitat consimțământul personal al fiecărei paciente.

În prelucrarea statistică a datelor am folosit o regresie logistică ordonată (Ordered Logit Model), care are ca formulă generală:

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = F(c_{j+1} - x_i b) - F(c_j - x_i b)$$

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = \frac{\exp(c_{j+1} - x_i b)}{1 + \exp(c_{j+1} - x_i b)} - \frac{\exp(c_j - x_i b)}{1 + \exp(c_j - x_i b)}$$

4. Corelația TSH cu bolile cardio-vasculare

Obiectivele cercetării au constat în aprecierea modificărilor metabolice survenite sub tratament, ca o metodă de depistare din timp a riscurilor cardiovasculare ce sunt precedate sau se asociază cu terapia de substituție hormonală.

Au fost selectate și au acceptat 39 de paciente aflate în perimenopauză ce urmau să primească terapie de substituție hormonală, cu scopul de a monitoriza beneficiile și riscurile cardiovasculare a tratamentului recomandat.

Studiul a urmărit modificările glicemiei, lipidelor, HDL-c, LDL-c, colesterolului, trigliceridelor, tensiunii arteriale sistolice și diastolice în următoarele etape: Preterapie; Control la 1 an; Control la 2 ani. Datele obținute au fost prelucrate statistic folosind compararea valorii medii inițiale prin test t (Student) cu cele obținute la controlul 1 și controlul 2.

Pentru valori ale p-value inferioare pragului de 0,05 acceptăm cu un risc de 5% ca există diferențe semnificative între valoarea medie inițială și valoarea medie la control. Soft-ware-ul folosit a fost Microsoft® Excel.

5. Corelația TSH-osteoporoza

Osteoporoza reprezintă o patologie direct legată de instalarea menopauzei, o afecțiune „tăcută” cu implicații severe socio-economice (I. O. F.).

Depistarea, prevenția, terapia osteoporozei și a complicațiilor ei, constituie una dintre cercetările principale din teza de doctorat.

Au fost evaluate prin ultrasonometrie osoasă 217 paciente, dintre care 104 paciente preterapie hormonală și la 2 ani de terapie hormonală în menopauză și 113 paciente preterapie și la 2 ani de fitoterapie în menopauză.

Evaluarea cazurilor s-a efectuat prin tehnica ultrasonometriei osoase, utilizându-se un aparat SonoOst 2000-Osteosys. Studiul s-a desfășurat între 2007-2011.

Undele ultrasunet folosite de aparat sunt de 0.5 Mhz, iar modul de abord osos este cel transversal prin os spongios, respectiv calcaneu, țesut ce conține peste 80% os trabecular^[115] activitate metabolică reprezentativă și cu rol de susținere a întregului organism

Din punct de vedere statistic am folosit o regresie logistică binară (Binary Logit Model), care explică degradarea sau nedegradarea densității osoase (T-score).

$$\begin{cases} \text{Prob}(y_i = 1) = F(x_i b) = \frac{\exp(x_i b)}{1 + \exp(x_i b)} \\ \text{Prob}(y_i = 0) = 1 - F(x_i b) = \frac{1}{1 + \exp(x_i b)} \end{cases}$$

6. Corelația TSH-riscul cancerului endometrial și alte tipuri de neoplazii

Riscul neoplazic al TSH reprezintă motivul principal pentru care această terapie a fost privită cu multă rezervă.

Diferitele tipuri de cancer genital au o predispoziție multifactorială în care factorul genetic influențează corelația dintre TSH și apariția lor.

Numeroasele studii publicate în literatura de specialitate demonstrează faptul că deși funcția endometrului și a sânelor este dependentă hormonal, o terapie de substituție hormonală corect condusă nu influențează riscul oncologic.

În concepția pacientelor în menopauză există o preponderență între percepția riscului de deces prin cancer comparativ cu alte cauze de mortalitate.^[54]

Corelarea datelor anatomo-clinice cu cele epidemiologice dovedesc însă că acest risc este de multe ori supraevaluat.

La ora actuală este demonstrată influența estrogenilor asupra proliferării celulare glandulare mamare și interacțiunea estrogen-progesteron în fazele ciclului endometrial.

Cercetarea personală se încheie cu un capitol format din patru prezentări de caz, din cazuistica cercetării, situații cu caracter de unicat în literatura națională de specialitate sau aborduri în premieră națională.

CONCLUZII GENERALE

Ținând cont de beneficiile și riscurile terapiei hormonale, în afara indicațiilor medicale standard, se impune o cunoaștere a caracteristicilor socio-economice și demografice a pacientelor, în vederea selectării corecte a cazurilor pentru a face un raport corect beneficiu/risc.

La baza cercetării noastre stă ideea faptului că evaluarea, terapia și monitorizarea substituției hormonale în menopauză este o activitate multidisciplinară coordonată de către medicul ginecolog.

Am încercat să demonstrăm că utilitatea și siguranța tratamentului este optimă dacă este început în „fereastra terapeutică”, la debutul sindromului climacteric.

Pe baza rezultatelor obținute de studiu considerăm utilă prescrierea terapiei inițial doar pentru trei luni și recontrol în vederea ajustării dozelor (doza minim eficientă), evaluării reacțiilor adverse și complianței medic-pacientă.

Simptomul dominant în menopauză este reprezentat de bufeul de căldură. Acesta poate fi ameliorat prin terapie hormonală sistemică și prin fitoterapie, diferența între cele două principii fiind semnificativ statistic în favoarea primei, lucru demonstrat și de studiul nostru.

Terapia hormonală în comparație cu administrarea de fitoestrogeni, a ameliorat semnificativ statistic insomnia și iritabilitatea.

Pacientelor care acuză depresie în contextul menopauzei, deși terapia hormonală poate reprezenta un suport psihologic și poate ameliora calitatea vieții, în studiul de față nu s-a dovedit eficientă. Din acest motiv considerăm oportun consultul și tratamentul de specialitate în aceste situații.

Studiul nostru a demonstrat faptul că în privința simptomelor urogenitale răspunsul terapiei sistemice și a terapiei locale a fost sensibil egal, din acest motiv considerăm că dacă nu există alte indicații pentru terapia sistemică orală sau transdermală, este de preferat administrarea intravaginală, lipsită de contraindicații și răsunet sistemic. De asemenea ambele terapii s-au dovedit semnificativ statistic superioare în ameliorarea infecțiilor urinare recidivante și a imperiozității micționale din cadrul vezicii hiperactive.

Datele statistice prezentate coroborate cu experiența clinică personală arată că ameliorarea incontinenței urinare de efort nu a fost semnificativă, dar terapia hormonală, prin aportul trofic poate facilita un rezultat pozitiv al chirurgiei uro-ginecologice.

Prevenirea afecțiunilor cardiovasculare nu reprezintă o indicație de sine stătătoare pentru terapia hormonală, deși acest studiu a relevat îmbunătățirea raportului HDL-c/LDL-c prin creșterea fracțiunii HDL-c.^[134]

Modificările glicemiei, LDL-c, colesterolului, trigliceridelor, tensiunii arteriale și electrocardiografei nu au fost semnificative statistic în doi ani de terapie.

Menopauza poate fi privită ca o oportunitate în conștientizarea și luarea unor măsuri în modificarea factorilor de risc cardiovasculari prin modificarea stilului de viață.

În urma screeningului efectuat prin ultrasonometrie osoasă pentru depistarea precoce a osteoporozei, procentul cazurilor încadrate în posibil osteoporoză (T score sub -2,5) a fost semnificativ mai redus decât datele din literatură furnizate de „gold standardul” diagnostic DEXA. Din acest motiv considerăm necesară precauția în interpretarea cazurilor evaluate prin USMO și recomandăm consult de specialitate la valorile T score sub -1.

Prin evaluare USMO nu s-au constatat modificări semnificative ale densității osoase între grupul de paciente cu hormonoterapie sistemică și fitoterapie.

Folosind dozele minim eficiente la paciente atent selectate, hormonoterapia sistemică s-a dovedit sigură din punct de vedere al cancerului endometrial și mamar.

Conștientizarea riscurilor neoplazice și monitorizarea conform ghidurilor, oferă șansa unei depistări precoce a acestora, ducând la o scădere globală a mortalității cancer specifică.

Summary of the Ph.D. thesis

Benefit-risk ratio in hormonal therapy in menopause

Ph.D. Student VICTOR DAN ONA

Ph.D. Coordinator FLORIN VASILE STAMATIAN



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. Definition. Classification. Brief history	17
2. Clinical signs in menopause	19
2.1. Immediate symptoms	19
2.2. Late symptoms of menopause	21
3. TSH principles	23
3.1. Clinical principles of TSH	23
3.2. Paraclinical principles of TSH	24
3.3. Treatment monitoring	24
4. Correlations between the menopause endocrinology notions with the general therapeutic principles	27
5. Notions of physiology of the genital organs related to general therapeutic principles	31
5.1. Estrogens	31
5.2. Progesterone	32
5.3. SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)	33
5.4. STEAR (Tibolone – Livial)	34
5.5. Androgens/ Testosterone / DHEA	34
6. Adverse reactions and contraindications of TSH	37
6.1. Secondary effects of estrogens	37
6.2. Secondary effects of progesterone	37
6.3. TSH contraindications	38
7. Alternative and complementary therapy as adjuvant in the treatment of menopause symptoms	39
PERSONAL CONTRIBUTION	41
1. Work hypothesis	43
2. General methodology	45
3. Study based on social – demographic and clinical data for the selection of patients for TSH or alternative therapy	47
3.1. Introduction	47
3.2. Material and method	47
3.3. Results	48
3.4. Discussions	52
3.5. Conclusions	58
4. TSH correlation with the menopause symptoms	61
4.1. Introduction	61
4.2. Material and method	61

4.3. Results	63
4.4. Discussions	70
4.5. Conclusions	72
5. Correlation TSH – urological – genital modifications	73
5.1. Introduction	73
5.2. Material and method	74
5.3. Results	76
5.4. Discussion	80
5.5. Conclusions	81
6. TSH correlation with cardio – vascular diseases	83
6.1. Introduction	83
6.2. Material and method	83
6.3. Results	84
6.4. Discussions	88
6.5. Conclusions	93
7. Correlation TSH-osteoporosis	95
7.1. Introduction	95
7.2. Material and method	97
7.3. Results	99
7.4. Discussions	101
7.5. Conclusions	102
8. Correlation TSH – risk of endometrial cancer and other types of neoplasia	103
8.1. Endometrial cancer	103
8.1.1. Introduction	103
8.1.2. Material and method	104
8.1.3. Results	105
8.1.4. Discussions	106
8.1.5. Conclusions	109
8.2. Mammary cancer and other types of neoplasia	109
9. Clinical personal cases correlated with the hormonal substitution in menopause	115
9.1. Case 1	115
9.2. Case 2	119
9.3. Case 3	122
9.4. Case 4	124
10. General discussions	129
11. General conclusions	131

REFERENCES

133

APPENDIXES

141

KEY WORDS

Menopause, hormonal substitution in menopause, urogynecology

INTRODUCTION

At present, we experience an aging phenomenon of the world population, so that life expectancy for European women is 80 years, representing an increase as compared to 1800 when it was 42 years and 1900 when he was 51 years. This evolution is extended in developed countries, so that it is expected that in 2031, in Japan, life expectancy will be 85 years. Consequently, today post-menopause period covers more than one third of the woman's life, fully justifying the interest in methods to improve the quality of life.

Public health specialists warn that this continuous increase of life expectancy for both sexes has an important social impact, involving the taking of appropriate measures on time, not to be surprised by health and social requirements arising from the aging of population.

Health concerns related to our female patients are the subject of interest for a wide range of specialists, so that the requirements to reach an agreement of the motto "advantages – disadvantages" of a hormonal substitution therapy should be clearly explained to the female patient, who, finally, is the only one who may decide to accept this treatment.

It is considered that with the increased life expectancy, modern medicine seeks to ensure an increase of the quality of life. Lately, it has been agreed that the hormonal substitution therapy may help in achieving this goal, its benefits being so important that it is justified despite the risks already known.

At present, it is found that estrogen replacement addressability in menopause, in countries with developed health care system, is about 25%, as opposed to the developing countries, where this percentage is below 5%. One solution is the replacement of TSH with an alternative and complementary therapy, by traditional methods, always updated and accepted by the population.

Due to immediate or long term effects, menopause does not represent just a personal problem, but it becomes a family, social, economic, major problem. In the modern world, the functional status and vitality of the third

age woman is a requirement, and there is no reason to accept and tolerate the symptoms and signs of the climax and much less the manifestations of associated pathologies, described widely in the fields of medical practice.

Hormonal substitution therapy is applied in menopause for over a half a century, the medication being changed according to the new data in the field, by researches in the field of physiology and pharmacology, ovarian function, the first requirement being the use of preparations that would incline the benefit – risk balance in the favor of the first element.

At present, hormonal therapy in menopause represents a subject of discussion and debate, in the literature, and in Romania it is regarded reticently both by the patients, and by the doctors. The negative propaganda regarding the extent of the secondary effects of TSH compared to its benefits started from misleading studies from an epidemiological and statistical point of view, which were later supplemented.

We still face a question related to the benefits and risks of TSH, which is why I have chosen this research theme, widely discussed in the medical literature, as it is a topical subject.

PERSONAL RESEARCH

1. Study based on social – demographic and clinical data for the selection of patients for TSH or alternative therapy

The study is based on the assessment, investigation and analysis of social – demographic and general clinical data, following a complex protocol. The percentage assessment of the cases, according to the way menopause occurs, shows us that out of 159 female patients operated on during this period, 109 were still under monitoring, which represents 68%, while the percentage of the patients undergoing natural menopause was 40% - these data demonstrate that the brutal manifestations of the surgical menopause determine the patient to go more often to the doctor. From the point of view of their environment, out of 159 operated female patients, 58 came from the rural area and 101 from the urban area.

Most of the outpatients come from the urban area. Out of the 159 female patients operated on, according to the written request, age, associated ovary pathology, result of the cervix examination, 8 needed the use of the technique of subtotal hysterectomy and bilateral anexectomies. According to their age, 7 patients were under 40 years, 19 (40-44 years), 52 (45-50 years), 75 (50-60 years) and 6 cases over 60 years old. According to their professional education,

we obtained the following data: higher education 19 (12%); lower secondary education 71, (44%); patients with high school education 69, (44%).

Taking into consideration the relation between obesity, as favoring factor, and the metabolic, cardiovascular and stroke (CVA) risk with the endometrial cancer, in this study, we included the body mass index of the operated patients, according to the formula W/H^2 . We found only one case of extreme obesity, with $BMI > 40$; 5 cases of 2nd degree obesity, with BMI between 35-39,9; 15 cases of 1st degree obesity, BMI 30,0- 34,9. We found 44 cases of overweight, BMI 25,0 – 29,9 and 74 cases of BMI between 18,5 – 24,9.

2. TSH correlation with menopause symptoms

point of view, we used an Ordered Logit Model, having the general formula The immediate symptomatology represents the element that brings the patient to the doctor's office, being the primary indication for hormonal therapy in menopause.

The subject of the research was the selection of the most frequent and annoying manifestations of menopause; we analyzed them individually, as separate entities and we assessed the result of the various types of therapies and the echo of personal and life characteristics of the patients in symptoms management.

The patients were divided into 3 distinct group, according to the therapy received: Group A: Estrogen therapy (hysterectomized patients) 109 cases; Group B: estrogen -progesterone therapy (outpatients) 141 cases; Group C: alternative therapy (phytotherapy) 178 cases;

The main symptoms were evaluated according to a questionnaire marked between 0 – 3, the minimum value being 0 and maximum value being 3.

From a statistical

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = F(c_{j+1} - x_i b) - F(c_j - x_i b)$$

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = \frac{\exp(c_{j+1} - x_i b)}{1 + \exp(c_{j+1} - x_i b)} - \frac{\exp(c_j - x_i b)}{1 + \exp(c_j - x_i b)}$$

We may notice that the average of the hot flashes intensity was approximately 2,4 in all 3 groups studied.

Symptoms improved in all types of therapy; this is statistically significant for the group treated with estrogen and progesterone ($p < 0.034$).

The difference between the scores of self evaluation of the symptoms was most important at the three-month examination, then hot flashes continued to decrease in intensity, but with smaller differences from one examination to another.

At the third examination, respectively 24 months of treatment, both estrogen therapy (transdermal) and progesterone therapy (per bone) were statistically significant ($p = 0.096$, $p = 0.028$). Phytotherapy proved to be clinically efficient, but the data collected do not have statistical value.

3. Correlation TSH - urological-genital modifications

Both menopause and hormonal substitution are involved directly or indirectly in urological - genital pathology. Their action and effect is very disputed, and the results are contradictory; so for this reason, urological - gynecological literature requires the completion of the present studies with new researches.

Of the total group of patients who answered questions related to symptoms, 211 experienced urinary symptoms. These symptoms were experienced by the group of patients receiving hormonal systemic therapy and the group of patients receiving phytotherapy treatment. We organized a third group of patients with genital - urinary symptoms, in menopause period, without other general symptoms or who refused hormonal systemic therapy or phytotherapy, who received intravaginal hormonal therapy (Colpotrophine 1 ovule / day or Vagifem 1 application / day).

The disorders monitored were recidivating urinary tract infections, VHA and IUE. According to the data of the literature, we proposed the patients a non-specific approach of the symptoms as follows:

Group 1 TSH systemic (per bone or transdermal); 129 female patients; Group 2 intravaginal TH; 109 patients; Group 3 phytotherapy; 82 patients.

The patients were asked questions and evaluated related to how annoying the disorder was (each of ITU, VHA, IUE) and the symptoms were quantified 0→3, 0 = minimum → 3 = severe.

Bladder infections were treated with Fosfomicina 3 g unique dose, according to the European Urology Guide, associated with six-month systemic hormonal or local therapy or phytotherapy, according to the group. The patients experiencing symptoms of hyperactive bladder were treated with Solifenacin 5 mg / day / 14 days, associated with six-month systemic hormonal or local therapy or phytotherapy, according to the group.

The informed consent of each patient was obtained.

For the statistical processing of the data, we used an Ordered Logit Model, with the general formula

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = F(c_{j+1} - x_i b) - F(c_j - x_i b)$$

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = \frac{\exp(c_{j+1} - x_i b)}{1 + \exp(c_{j+1} - x_i b)} - \frac{\exp(c_j - x_i b)}{1 + \exp(c_j - x_i b)}$$

4. TSH correlation with cardio-vascular diseases

The research subjects were the evaluation of the metabolic modifications occurred under treatment, as a method for the screening of cardiovascular risks preceded or associated with hormonal substitution therapy.

39 patients in perimenopause, who would receive hormonal substitution therapy were selected and accepted for the monitoring of the cardiovascular benefits and risks of the recommended treatment.

The study monitored the modifications of glycemia, lipids, HDL-c, LDL-c, cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure, in the following phases: before therapy; examination after 1 year; examination after 2 years. The data obtained were statistically processed, using the comparing of the initial average value through test t (student) with those obtained in examination 1 and examination 2.

5. Correlation TSH-osteoporosis

Osteoporosis is a pathology directly connected to the installation of menopause, a "silent" disorder with severe social - economic implications (I.O.F.).

Tracking down, prevention, therapy of osteoporosis and its complications represent the main researches of the Ph.D. thesis.

217 patients were evaluated using ultrasonometry of the bone, of whom 104 patients before hormonal therapy and after 2 years of hormonal therapy in

menopause and 113 patients before therapy and 2 years after phytotherapy in menopause.

The evaluation of the cases was made by ultrasonometry of the bone, using a SonoOst 2000-Osteosys device. The study was performed between 2007 – 2011.

The ultrasound waves used by the device are of 0.5 Mhz, and the bone access path is transversal through spongy bone, respectively calcaneus bone, respectively, tissue that contains over 80% trabecular bone [115], representative metabolic activity and with supporting role of the entire body.

Statistically we used a Binary Logit Model, which explains the degradation or non-degradation of bone density (T-score).

$$\begin{cases} \text{Prob}(y_i = 1) = F(x_i, b) = \frac{\exp(x_i b)}{1 + \exp(x_i b)} \\ \text{Prob}(y_i = 0) = 1 - F(x_i, b) = \frac{1}{1 + \exp(x_i b)} \end{cases}$$

6. Correlation TSH – risk of endometrial cancer and other types of neoplasia

The neoplastic risk of TSH represents the main reason for which this therapy was regarded suspiciously.

The various types of genital cancer have a multifactorial predisposition, where the genetic factor influences the correlation between TSH and their occurrence.

The great number of studies published in the literature demonstrate that although the function of endometrium and breast is hormonally dependent, a hormonal substitution therapy correctly administrated does not influence the oncologic risk.

The risk of death as a cause of cancer is present more often in the conception of the female patients at menopause as compared to other causes of death.^[54]

The correlation of anatomic – clinical data with the epidemiological data proves that this risk is often overestimated.

At present, the influence of estrogens on the mammary glandular cells proliferation and the interaction estrogen – progesterone in the phases of endometrial cycle are demonstrated.

The personal research ends with a chapter made of four case presentations, of the research cases, unique situations in the national specialty literature or approaches made for the first time at a national level.

GENERAL CONCLUSIONS

Taking into consideration the benefits and risks of hormonal therapy, besides the standard medical indications, we have to know the social – economic and demographic characteristics of the patients, for a correct selection of the cases, to make a correct benefit / risk report.

The basis of our research is the idea that the evaluation, therapy and monitoring of hormonal substitution in menopause is a multidisciplinary activity coordinated by the gynecologist.

We have tried to demonstrate that the usefulness and safety of the treatment is optimal if it is started during the “therapeutic window”, at the beginning of the climacteric syndrome.

Based on the results of the study, we think that the prescription of therapy is useful, initially only for three months, and then an examination for the adjustment of the doses (minimum efficient dose), assessment of adverse reactions and doctor – patient compliance.

The dominant symptom in menopause is represented by hot flashes. This syndrome may be improved through systemic hormonal therapy and phytotherapy, the difference between the two principles being statistically significant in the favor of the first therapy, which we have also demonstrated in our study.

Hormonal therapy compared with the administration of phytoestrogens improved insomnia and irritability statistically significant.

Although hormonal therapy may represent a psychological support and may improve the quality of life, for the patients who experience depression at menopause, this therapy was not efficient in this study. For this reason, we think that specialty examination and treatment in this situation may be appropriate.

Our study demonstrated that as related to the urological – genital symptoms, the answer to systemic therapy and local therapy was almost the same, and for this reason we think that there are no other indications for the oral systemic therapy or transdermal therapy, intravaginal administration, without contraindications and systemic echo, is preferable. At the same time, both therapies proved statistically significantly superior in improving

recidivating urinary tract infections and mictional urgency in the case of hyperactive bladder.

The statistical data presented corroborated with the personal clinical experience show that the improvement of stress urinary incontinence was not significant, but hormonal therapy, through its trophic contribution, may facilitate a positive result of urological – gynecological surgery.

The prevention of cardiovascular disorders does not represent an indication for hormonal therapy, although this study has presented the improvement of the HDL-c/ LDL-c ration by the increase of the HDL-c fraction. [134]

The modifications of glycemia, LDL-c, cholesterol, triglycerides, blood pressure and electrocardiogram were not statistically significant during the two-year therapy.

Menopause may be regarded as an opportunity for the awareness and taking certain masures to modify the cardiovascular risk factors, by changing the life style.

Following the ultrasonometry screening for the early detection of osteoporosis, the percentage of the cases of possible osteoporosis (T score under -2,5) was significantly reduced compared to the data mentioned in literature, given by DEXA “gold standard” diagnosis. Because of this reason, we think that it is necessary to be precautious in the interpretation of the cases evaluated through USMO and we recommend specialty examination for the values T score under -1.

According to the USMO evaluation, we did not find significant modifications of bone density between the group of patients treated with systemic hormone therapy and the group under phytotherapy treatment.

Using the minimal efficient doses for the patients carefully selected, systemic hormonal therapy proved to be safe as related to endometrial and mammary cancer.

The awareness of neoplastic risks and monitoring according to the guides offer the chance of early diagnosis of these cancers, leading to a global decrease of specific cancer mortality.

Le résumé de la thèse de doctorat

Le rapport bénéfice-risque dans la thérapie hormonale en ménopause

Doctorant VICTOR DAN ONA

Directeur de thèse FLORIN VASILE STAMATIAN



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

INTRODUCTION	13
LE STADE ACTUEL DE LA CONNAISSANCE	15
1. Définition. Classification. Courte histoire	17
2. Manifestations cliniques en ménopause	19
2.1. Les symptômes immédiats	19
2.2. Les symptômes tardifs de la ménopause	21
3. Principes de TSH	23
3.1. Principes cliniques du TSH	23
3.2. Principes paracliniques du TSH	24
3.3. Monitoring du traitement	24
4. Les corrélations entre les notions d'endocrinologie de la ménopause avec les principes thérapeutiques généraux	27
5. Notions de physiologie de l'appareil génital rapportées aux principes thérapeutiques généraux	31
5.1. Les estrogènes	31
5.2. La progestérone	32
5.3. SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)	33
5.4. STEAR (Tibolone – Livial)	34
5.5. Androgènes/ Testostérone/ DHEA	34
6. Réactions adverses et les contre-indications du TSH	37
6.1. Les effets secondaires aux estrogènes	37
6.2. Les effets secondaires à la progestérone	37
6.3. Les contre-indications du TSH	38
7. La thérapie alternative et complémentaire en tant qu'adjuvant du traitement des symptômes de ménopause	39
LA CONTRIBUTION PERSONNELLE	41
1. L'hypothèse de travail	43
2. Méthodologie générale	45
3. L'étude basée sur données sociodémographiques et cliniques de sélection des patientes pour TSH ou thérapie alternative	47
3.1. Introduction	47
3.2. Matériel et méthode	47
3.3. Résultats	48
3.4. Discussions	52
3.5. Conclusions	58
4. La corrélation du TSH avec la symptomatologie de la ménopause	61
4.1. Introduction	61

4.2. Matériel et méthode	61
4.3. Résultats	63
4.4. Discussions	70
4.5. Conclusions	72
5. La corrélation TSH-modifications uro-génitales	73
5.1. Introduction	73
5.2. Matériel et méthode	74
5.3. Résultats	76
5.4. Discussions	80
5.5. Conclusions	81
6. La corrélation du TSH avec les maladies cardiovasculaires	83
6.1. Introduction	83
6.2. Matériel et méthode	83
6.3. Résultats	84
6.4. Discussions	88
6.5. Conclusions	93
7. La corrélation TSH-ostéoporose	95
7.1. Introduction	95
7.2. Matériel et méthode	97
7.3. Résultats	99
7.4. Discussions	101
7.5. Conclusions	102
8. La corrélation TSH-le risque du cancer de l'endomètre et autres types de néoplasies	103
8.1. Le cancer de l'endomètre	103
8.1.1. Introduction	103
8.1.2. Matériel et méthode	104
8.1.3. Résultats	105
8.1.4. Discussions	106
8.1.5. Conclusions	109
8.2. Le cancer mammaire et d'autres types de néoplasies	109
9. Cas cliniques personnels corrélés avec la thérapie de substitution hormonale en ménopause	115
9.1. Cas 1	115
9.2. Cas 2	119
9.3. Cas 3	122
9.4. Cas 4	124
10. Discussions générales	129

11. Conclusions générales	131
RÉFÉRENCES	133
ANNEXES	141

MOTS CLÉ

La ménopause, substitution hormonale en ménopause, urogynécologie

INTRODUCTION

Nous assistons à l'heure actuelle à un phénomène de vieillissement de la population de la planète, ainsi que le taux de l'espoir de vie des femmes en Europe est de 80 ans, représentant une augmentation des valeurs face à l'année 1800 quand celui-ci était de 42 ans et face à l'année 1900, quand celui-ci était de 51 ans. Cette évolution connaît une grande ampleur dans les pays développés, préconisant que dans l'année 2031, en Japon, l'espoir de vie sera de 85 ans. Par conséquent, dans le présent la période post-ménopause couvre plus d'un tiers de la vie de la femme, fait qui justifie pleinement l'intérêt accordé aux méthodes d'amélioration de la qualité de la vie.

Les spécialistes en Santé publique attirent l'attention que cette augmentation continue de l'espoir de vie des deux sexes a un impact social important, impliquant la prise en avance de mesures adaptées, pour ne pas être surpris par les conditions sociales et médicales qui résultent du processus de vieillissement de la population.

Les préoccupations médicales adressées à nos patientes, intéressent une catégorie large de spécialistes, ainsi que la condition d'arriver à un consensus entre la devise « avantages-désavantages » d'une thérapie de substitution hormonale soit clairement expliquée à la patiente, qui au final est la seule à pouvoir prendre la décision d'accepter ce traitement.

On considère qu'en même temps avec l'augmentation de l'espoir de vie, la médecine moderne cherche à assurer une augmentation de la qualité de la vie. Dans les dernières années on a convenu que la thérapie de substitution hormonale peut aider à l'accomplissement de ce desiderata, les bénéfices de celles-ci étant si importantes que celle-ci est justifiée, en dépit des risques connus.

Actuellement, on constate que l'adressabilité à la substitution hormonale en ménopause dans les pays avec un système sanitaire développé est d'environ 25%, à différence des pays en cours de développement où ce pourcentage est de sous 5%. Une solution est le remplacement de TSH avec une

thérapie alternative et complémentaire, par méthodes avec anciennes traditions, toujours actualisées et acceptées par la population.

A cause des effets immédiats ou à long terme, la ménopause ne représente seulement un problème personnel, mais devient un problème avec effet familial, social, économique, majeur. Dans le monde moderne le statut fonctionnel et la vitalité de la femme de troisième âge est une condition, il n'y a pas d'explication que celle-ci accepte et tolère les symptômes et les signes du climat et autant moins les manifestations des pathologies associées à celle-ci, décrites largement dans les domaines de la pratique médicale.

La thérapie de substitution hormonale est appliquée en ménopause depuis plus d'un demi-siècle, la médication étant en changement, en fonction des données nouvelles apparues dans le domaine, par les recherches dans le domaine de la physiologie et de la pharmacologie, de la fonction ovarienne, sur le premier plan des conditions étant l'utilisation des préparations qui incline la balance bénéfice-risque en faveur du premier élément.

La thérapie hormonale en ménopause représente à l'heure actuelle un sujet de discussion et controverses, dans la littérature de spécialité, et en Roumanie est regardée avec réserve, ainsi par les patientes que par les médecins. La propagande négative concernant l'ampleur des effets secondaires du TSH par comparaison avec les avantages de celui-ci ont commencé des études erronées du point de vue épidémiologique et statistique, qu'on a complété ultérieurement.

Nous sommes encore devant une question concernant les bénéfices et les risques du TSH, raison pour laquelle nous avons choisi ce thème de recherche, largement discuté dans la littérature médicale de spécialité, constituant un sujet d'actualité dans le futur.

LA RECHERCHE PERSONNELLE

1. L'étude basée sur données sociodémographiques et cliniques de sélection des patientes pour TSH ou thérapie alternative

L'étude à la base l'appréciation, l'investigation et l'analyse de quelques données sociodémographiques et cliniques générales, suivant un protocole complexe de déroulement. L'appréciation en pourcents des cas, selon la modalité d'installation de la ménopause nous montre le fait que du total de 159 patientes opérées pendant cette période, 109 sont restées en observation ce

qui représente 68% tandis qu'aux patientes en ménopause naturelle le pourcentage a été de 40%, données qui démontrent que les manifestations brutales de la ménopause chirurgicale déterminent la patiente à se présenter avec plus d'application au médecin. Selon le milieu de provenance, des 159 malades opérées, 58 ont provenu du milieu rural et 101 du milieu urbain. Les patientes qui se sont présentées en ambulatoire proviennent en majorité du milieu urbain. Des 159 malades opérées, 8 ont eu besoin en fonction de la sollicitation en écrit, de l'âge, de la pathologie ovarienne associée, du résultat de l'investigation du col de l'utérus, l'utilisation de la technique d'hystérectomie subtotale avec annexectomie bilatérale. En fonction de l'âge, 7 patientes ont été sous 40 ans, 19 (40-44 ans), 52 (45-50 ans), 75 (50-60 ans) et 6 cas plus de 60 ans. En fonction du niveau de formation professionnelle, nous avons obtenu les données suivantes : études supérieures 19 (12%) ; études gymnasiales 71, (44%); patientes avec études de lycée 69, (44%). Tenant compte de la liaison entre obésité en tant que facteur favorisant et le risque métabolique, cardiovasculaire et d'AVC, avec le cancer d'endomètre, nous avons pris en étude l'indice de masse corporelle des patientes opérées, selon la formule de calcul G/\hat{I}^2 . Avec obésité extrême, avec IMC > 40 nous avons rencontré un seul cas, obésité de deuxième degré, avec IMC entre 35-39,9 nous avons trouvé à 5 cas, obésité de premier degré, avec IMC 30,0-34,9 à 15 cas. Le surpoids a été rencontré à un numéro de 44 cas avec IMC 25,0-29,9, et IMC entre 18,5-24,9 à 74 cas.

2. La corrélation du TSH avec la symptomatologie de la ménopause

La symptomatologie immédiate représente l'élément qui apporte la patiente au médecin, étant la première indication pour la thérapie hormonale dans la ménopause.

L'objectif de la recherche a été la sélection des plus fréquentes et des plus irritantes des manifestations de la ménopause, nous les avons analysées individuellement comme entités séparées et nous avons évalué le résultat des différents types de thérapies et le retentissement des caractéristiques personnelles et de vie des patientes dans le management des symptômes.

Les patientes ont été divisées en 3 lots distincts en fonction de la thérapie reçue : Groupe A : Thérapie oestrogénique (les patientes avec hystérectomies) 109 cas ; Groupe B : Thérapie oestro-progestative (ambulatoire) 141 cas ; Groupe C : Thérapie alternative (phytothérapie) 178 cas ;

Les principaux symptômes ont été évalués conformément à un questionnaire avec notation de 0-3, 0 valeur minimale et 3 maximale.

Du point de vue statistique nous avons utilisé une régression logistique ordonnée (Ordered Logit Model), qui a pour formule générale:

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = F(c_{j+1} - x_i b) - F(c_j - x_i b)$$

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = \frac{\exp(c_{j+1} - x_i b)}{1 + \exp(c_{j+1} - x_i b)} - \frac{\exp(c_j - x_i b)}{1 + \exp(c_j - x_i b)}$$

On observe que la moyenne de l'intensité des bouffées de chaleur a été approximativement 2,4 dans tous les 3 lots étudiés.

La symptomatologie s'est améliorée sous tous les types de thérapie, celle-ci étant significative du point de vue statistique dans le lot traité avec œstrogène et progestérone ($p < 0.034$).

La différence entre les scores de l'autoévaluation de la symptomatologie a été la plus importante au contrôle de 3 mois, les bouffées ont continué à se diminuer comme intensité, mais avec différences plus basses d'un contrôle à l'autre.

Au contrôle 3, respectivement à 24 mois de traitement, ainsi la thérapie œstrogénique (transdermique), que celle œstroprogestative (per os) ont été significatives du point de vue statistique ($p = 0.096$, $p = 0.028$). La phytothérapie s'est prouvée efficace du point de vue clinique, mais les données recueillies n'ont pas de valeur statistique.

3. La corrélation TSH-modifications uro-génitales

Ainsi la ménopause que la substitution hormonale sont impliquées directement ou indirectement dans la pathologie uro-gynécologique. Le mode d'action et l'effet de celles-ci est très controversé, et les résultats sont contradictoires, raison pour laquelle la littérature uro-gynécologique sollicite réellement la complétion des études actuelles avec de nouvelles recherches.

Du lot total de patientes questionnées concernant la symptomatologie 211 ont présenté des accusés urinaires. Celles-ci ont été divisées dans le groupe des patientes avec traitement hormonal systémique et le groupe des patientes avec phytothérapie. On a organisé un troisième groupe de patientes avec symptomatologie génito-urinaire, situées en ménopause stabilisée, sans autres symptômes généraux ou qui ont refusé la thérapie hormonale

systémique ou la phytothérapie, auxquelles on a administré thérapie hormonale intra vaginale (Colpotrophine 1 ovule/ jour ou Vagifem 1 application/jour).

Les affections suivies ont été les infections urinaires récidivantes, VHA et IUE. Conformément aux données de la littérature, nous avons proposé aux patientes une approche non-spécifique de la symptomatologie, ainsi :

Le lot 1 TSH systémique (per os ou transdermique); 129 patientes; Le lot 2 TH intra vaginal; 109 patientes; Le lot 3 phytothérapie; 82 patientes

Les patientes ont été questionnées et évaluées concernant combien l'affection est irritante (chacune des ITU, VHA, IUE) et les symptômes ont été quantifiés de 0→3, 0=minime→3=sévère.

Les cystites ont été traitées avec Fosfomycine 3 g dose unique conformément au Guide Européen d'Urologie, associé avec six mois de thérapie hormonale systémique ou locale ou phytothérapie conformément au lot correspondant. Les patientes avec symptômes de vessie hyperactive ont reçu Solifenacin 5 mg/jour/14 jours, associé avec six mois de thérapie hormonale systémique ou locale ou phytothérapie conformément au lot correspondant.

On a sollicité le consentement personnel de chaque patiente.

Dans le traitement statistique des données nous avons utilisé une régression logistique ordonnée (Ordered Logit Model), qui a comme formule générale:

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = F(c_{j+1} - x_i b) - F(c_j - x_i b)$$

$$\text{Prob}(y_i = j | x, b, c) = \frac{\exp(c_{j+1} - x_i b)}{1 + \exp(c_{j+1} - x_i b)} - \frac{\exp(c_j - x_i b)}{1 + \exp(c_j - x_i b)}$$

4. La corrélation TSH avec les maladies cardiovasculaires

Les objectifs de la recherche ont consisté de l'appréciation des modifications métaboliques survenues sous traitement, en tant que méthode de dépistage à temps des risques cardiovasculaires qui sont précédés ou s'associent avec la thérapie de substitution hormonale.

39 patientes en péri ménopause qui allaient recevoir thérapie de substitution hormonale ont été sélectionnées et acceptées, avec le but de surveiller les bénéfices et les risques cardiovasculaires du traitement recommandé.

L'étude a suivi les modifications de la glycémie, des lipides, du HDL-c, du LDL-c, du cholestérol, des triglycérides, de la tension artérielle systolique et

diastolique dans les étapes suivantes : Pré thérapie ; Contrôle à 1 an ; Contrôle à 2 ans. Les données obtenues ont été traitées du point de vue statistique utilisant la comparaison de la valeur moyenne initiale par teste t (Etudiant) avec celles obtenues au contrôle 1 et au contrôle 2.

Pour valeurs de la p-value inférieures au seuil de 0.05 nous acceptons qu'avec un risque de 5% il existe des différences significatives entre la valeur moyenne initiale et la valeur moyenne au contrôle. Le logiciel utilisé a été Microsoft® Excel.

5. La corrélation TSH-ostéoporose

L'ostéoporose représente une pathologie directe liée à l'installation de la ménopause, une affection « silencieuse » avec implications sévères socio-économiques (I. O. F.).

Le dépistage, la prévention, la thérapie de l'ostéoporose et de ses complications, constitue l'une des recherches principales de la thèse de doctorat.

On a évalué par ultrasonométrie osseuse 217 patientes, dont 104 patientes pré thérapie hormonale et à 2 ans de thérapie hormonale en ménopause et 113 patientes pré thérapie et à 2 ans de phytothérapie en ménopause.

L'évaluation des cas a été effectuée par la technique de l'ultrasonométrie osseuse, utilisant un appareil SonoOst 2000-Osteosys. L'étude s'est déployée entre 2007-2011.

Les ondes ultrasons utilisées par l'appareil sont de 0.5 Mhz, et le mode d'abord est celui transversal par os spongieux, respectivement calcané, tissu qui contient plus de 80% os trabéculaire^[115] activité métabolique représentative et avec rôle de soutien de l'entier organisme.

Du point de vue statistique nous avons utilisé une régression logique binaire (Binary Logit Model), qui explique la dégradation ou la non-dégradation de la densité osseuse (T-score).

$$\begin{cases} \text{Prob}(y_i = 1) = F(x_i b) = \frac{\exp(x_i b)}{1 + \exp(x_i b)} \\ \text{Prob}(y_i = 0) = 1 - F(x_i b) = \frac{1}{1 + \exp(x_i b)} \end{cases}$$

6. La corrélation TSH-le risque du cancer d'endomètre et autres types de néoplasies

Le risque néoplasique du TSH représente le motif principal pour lequel cette thérapie a été regardée avec beaucoup de réserve.

Les différents types de cancer génital ont une prédisposition multifactorielle où le facteur génétique influence la corrélation entre le TSH et l'apparition de ceux-ci.

Nombreuses études publiées dans la littérature de spécialité démontrent le fait que même si la fonction de l'endomètre et du sein est dépendante du point de vue hormonal, une thérapie de substitution hormonale correctement conduite n'influence pas le risque oncologique.

Dans la conception des patientes en ménopause il y a une prépondérance entre la perception du risque de décès par cancer par comparaison avec d'autres causes de mortalité.^[54]

Mais la corrélation des données anatomo-cliniques avec celles épidémiologiques prouvent que ce risque est souvent surévalué.

À l'heure actuelle on a démontré l'influence des estrogènes sur la prolifération cellulaire glandulaire mammaire et l'interaction estrogène-progesterone dans les phases du cycle endométrial.

La recherche personnelle finit avec un chapitre formé de quatre présentations de cas, de la casuistique de la recherche, situations à caractère d'unicité dans la littérature nationale de spécialité ou abords en première nationale.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Tenant compte des bénéfices et des risques de la thérapie hormonale, à l'exception des indications médicales standard, il s'impose de connaître les caractéristiques socio-économiques et démographiques des patientes, en vue de la sélection correcte des cas pour faire un rapport correcte bénéfice/risque.

A la base de notre recherche se trouve l'idée du fait que l'évaluation, la thérapie et le monitoring de la substitution hormonale en ménopause est une activité multidisciplinaire coordonnée par le médecin gynécologue.

Nous avons essayé à démontrer que l'utilité et la sécurité du traitement est optimale si celui-ci est commencé dans la « fenêtre thérapeutique », au début du syndrome climatérique.

Sur la base des résultats obtenus par l'étude nous considérons utile la prescription de la thérapie initialement seulement pour trois mois et ré-contrôle en vue d'ajuster les doses (la dose minimale efficace), de l'évaluation des réactions adverses et de la conformité médecin-patiente.

Le symptôme dominant dans la ménopause est représenté par la bouffée de chaleur. Celle-ci peut être améliorée par thérapie hormonale systémique et par phytothérapie, la différence entre les deux principes étant significative du point de vue statistique en faveur de la première, chose démontrée aussi par notre étude.

La thérapie hormonale en comparaison avec l'administration de phyto-estrogènes, a amélioré significativement du point de vue statistique l'insomnie et l'irritabilité.

Pour les patientes qui accusent dépression dans le contexte de la ménopause, même si la thérapie hormonale peut représenter un support psychologique et peut améliorer la qualité de la vie, dans cette étude celle-ci ne s'est pas prouvée efficace. Pour ce motif nous considérons opportun la consultation et le traitement de spécialité dans ces situations.

Notre étude a démontré le fait qu'en ce qui concerne les symptômes urogénitaux la réponse de la thérapie systémique et de la thérapie locale a été sensiblement égale, pour ce motif nous considérons que s'il n'y a pas d'autres indications pour la thérapie systémique orale ou transdermale, l'administration intra vaginale est préférable, sans contre-indications et retentissement systémique. Aussi les deux thérapies se sont prouvées significativement supérieures du point de vue statistique dans l'amélioration des infections urinaires récurrentes et de l'impériosité mictionnelle dans le cadre de la vessie hyperactive.

Les données statistiques présentées corroborées avec l'expérience clinique personnelle montrent que l'amélioration de l'incontinence urinaire d'effort n'a pas été significative, mais la thérapie hormonale, par l'apport trophique peut faciliter un résultat positif de la chirurgie uro-gynécologique.

La prévention des affections cardiovasculaires ne représente pas une indication per se pour la thérapie hormonale, mais cette étude a relevé l'amélioration du rapport HDL-c/LDL-c par la croissance de la fraction HDL-c.

[134]

Les modifications de la glycémie, du LDL-c, du cholestérol, des triglycérides, de la tension artérielle et de l'électrocardiogramme n'ont pas été significatives du point de vue statistique en deux ans de thérapie.

La ménopause peut être regardée comme une opportunité dans la conscientisation et la prise de mesures dans la modification des facteurs de risque cardiovasculaires par la modification du style de vivre.

Par la suite du screening effectué par ultrasonométrie osseuse pour le dépistage précoce de l'ostéoporose, le pourcent des cas encadrés en possiblement ostéoporose (T score sous -2,5) a été significativement plus réduit que les données de la littérature fournies par le diagnostic « gold standard » DEXA. Pour ce motif nous considérons nécessaire la précaution dans l'interprétation des cas évalués par USMO et nous recommandons consulte de spécialité aux valeurs T score sous -1.

Par l'évaluation USMO on n'a pas constaté de modifications significatives de la densité osseuse entre le groupe de patientes avec hormonothérapie systémique et phytothérapie.

Utilisant les doses minimales efficaces aux patientes attentivement sélectionnées, l'hormonothérapie systémique s'est prouvée sûre du point de vue du cancer de l'endomètre et mammaire.

La conscientisation des risques néoplasiques et le monitoring conformément aux guides, offre la chance d'un dépistage précoce de ceux-ci, menant à une réduction globale de la mortalité de cancer spécifique.