



Périménopause et Ménopause

Dr Roland POLET, Gynécologue

CHU-UCL Namur - Consultant Clin Univ St-Luc

Société Scientifique de Médecine Générale Asbl
Rue de Suisse 8 à 1060 Bruxelles | +32 2 533 09 80 | www.ssmg.be

Ménopause

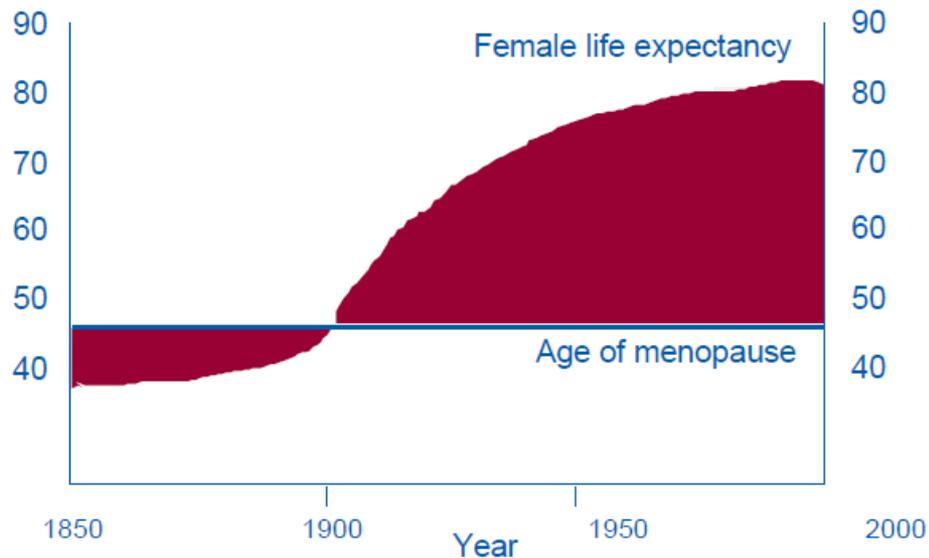
Définition

● = Arrêt des règles (1 an)

● = Fin de la fonction ovarienne

○ endocrine : production d'oestrogène et de progestérone

○ Exocrine : ovulation

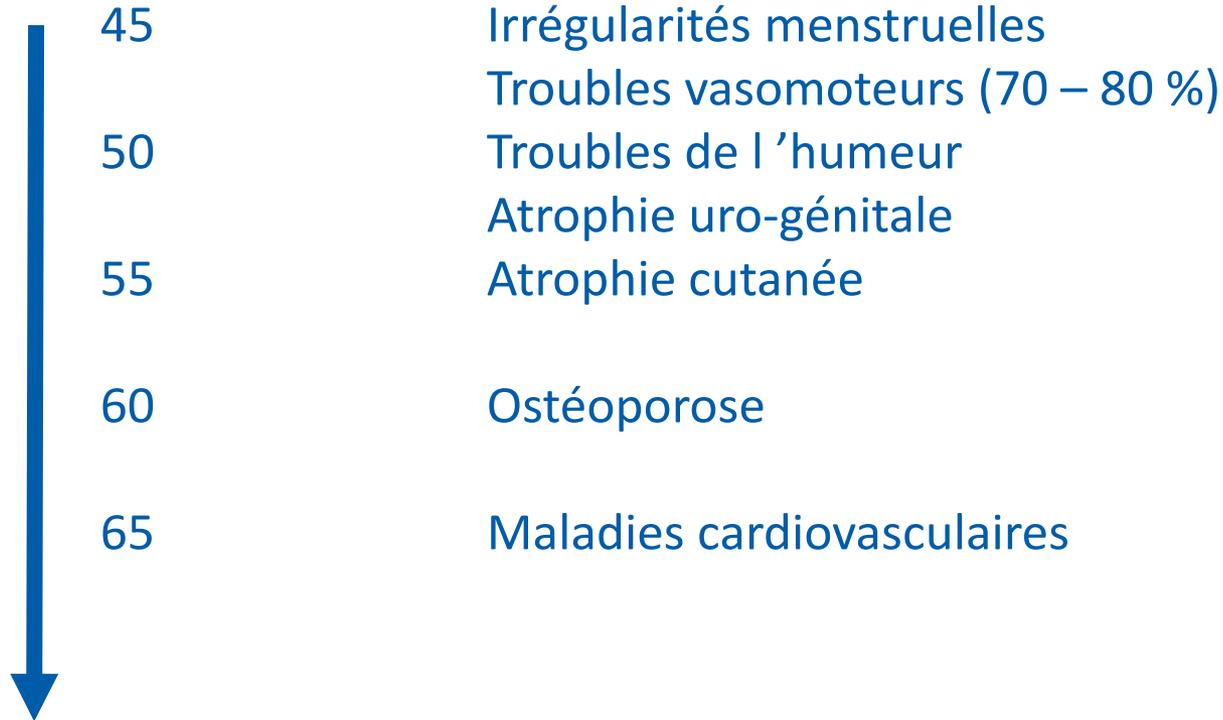


Cope E. in The management of Menopause & Post-Menopausal years, 1976.

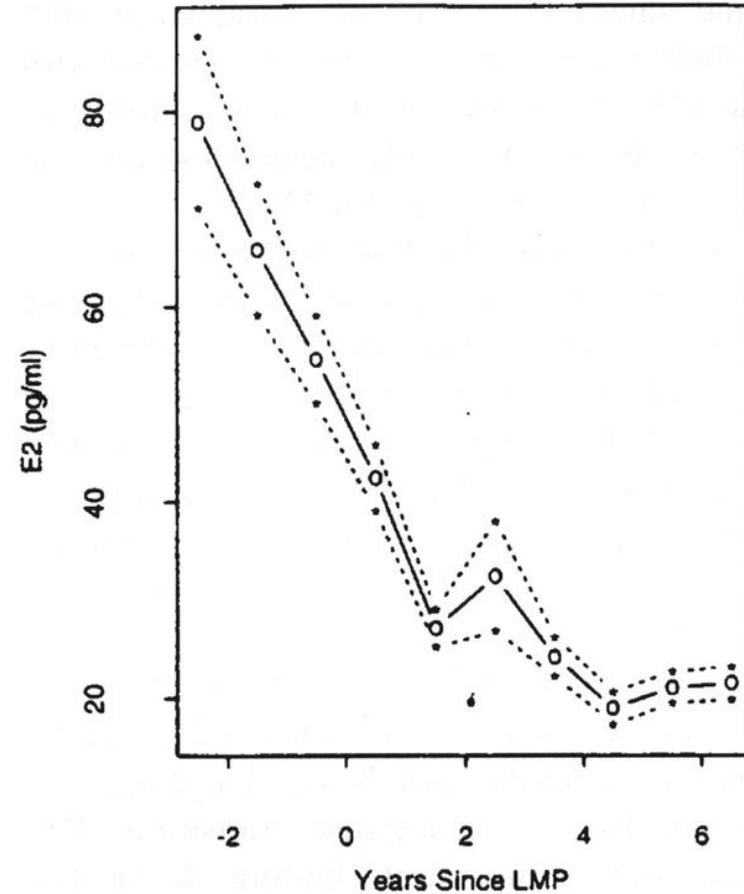
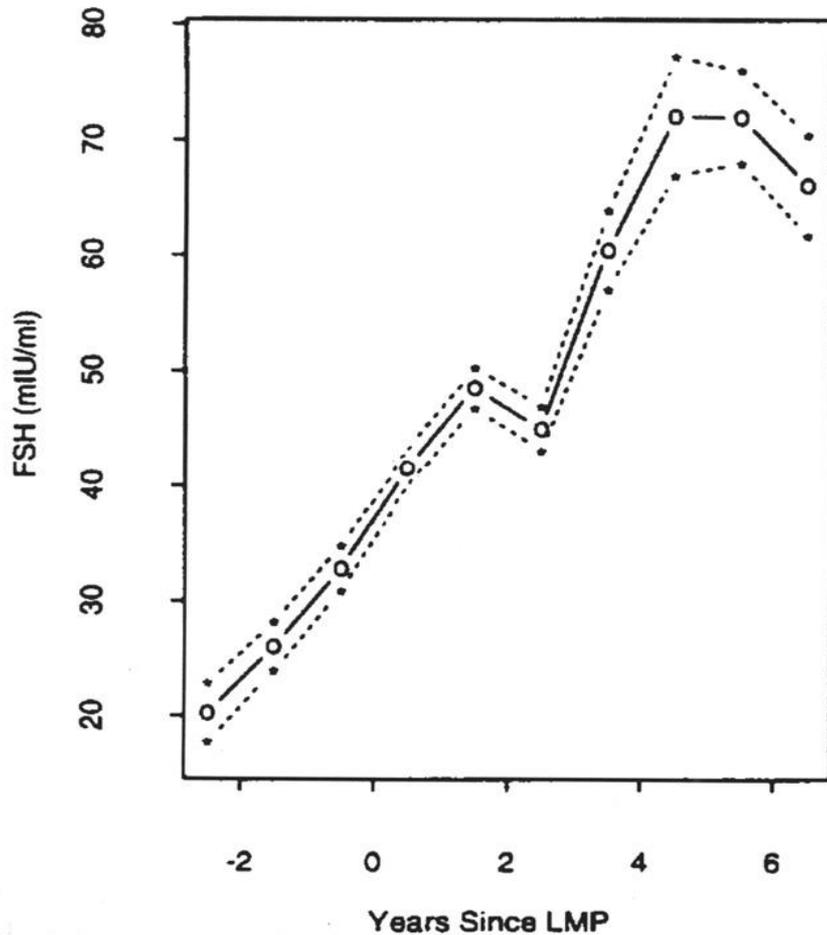
Campbell S. Ed., University Park Press

Ménopause : symptômes et complications

Age (ans)



Périménopause et Ménopause



La fin de la fonction endocrine (oestrogénique) est erratique

Atelier

Suivons l'histoire de Sylvie ces dernières années:

3 situations cliniques

- Pas d'antécédents particuliers, non tabagique
- Pas d'antécédents familiaux particuliers
- G2P2, Ligature tubaire à 39 ans

Situation 1: 47 ans

- Irrégularités menstruelles (parfois épisodes ménorrhagiques)
- Occasionnellement, Bouffées de chaleur nocturnes. Insomnies.
- Biologie: **FSH:** 48 U/l (N < 8-10) ,
 Estradiol: 180 pg/ml (N > 50)

→ Mise au point? - Attitude?

Situation 1: 47 ans

Mise au point

- **Examen clinique:**
 - Spec : col sain?
 - TV: volume utérus et annexes?
- **Echographie endovaginale:** polypes, fibromes, hyperplasie endométriale,..?
- **Biologie:**
 - **FSH – E2:** utilité? (clinique > biologie)
 - **b-HCG** (si pas de contraception)
 - **COFO, ferritine** (si ménos)
 - **TSH**

Situation 1: 47 ans

Attitude

- **Rassurer + expliquer** la physiologie (peut suffire)
- **Bouffées/ insomnies:** Phytothérapie (effet transitoire)
- **Contrôle du cycle:** Tenir compte du souhait de la patiente
 - Progestatif sur stérilet (Levonorgestrel 52 mg – 19,5 mg)
 - Progestatif per os
 - **cycliques** = 12-14 jours/mois (Progesterone micronisée – Didrogesterone -..) → = **Non-contraceptif**
 - **continu** = Minipilule (Desogestrel 75 µgr., ..) → = **Contraceptif**
 - Oestroprogestatifs

Ménopause : symptômes précoces

Symptômes vasomoteurs: bouffées de chaleur, sudations nocturnes

- Incidence
- Intensité, sévérité
- Fréquence
- Durée

Insomnies

Ménopause : symptômes précoces

Troubles de l'humeur; dépression

Difficultés de concentration; troubles de la mémoire

Traitements symptomatiques

Phytothérapie :



Houblon (Menophytea, Menohop,..)



Soja (Estrofyf,..)



Trèfle rouge (Arkogelules®)



Graines de lin
(Femarelle®) = SERM?



Sauge
(Ymea,..)



Bourrache (Manhaé)



Kudzu (Genistin, Daidzin)
(Prevalon Iso®)



Actée à grappes noires
(BioClimal®) = Serot+ (? Foie)



Pollen
(Serelys®)
= non phytoestr

ETC ..

→ Efficacité?
→ Sécurité?

Contraception et (Péri)Ménopause

- Contraception de la femme de 40 ans+:
 - Ligature Tubaire
 - Vasectomie du conjoint
 - Préservatifs
 - Stérilet cuivre
 - Stérilet Hormonal *
 - **Si Minipilule → quand suspecter la ménopause?**
 - Les bouffées se manifestent *durant la prise*:
Si dosage **FSH + E2**: 3 semaines après arrêt pilule

Contraception et (Péri)Ménopause

○ Contraception de la femme de 40 ans+:

- Ligature Tubaire
- Vasectomie du conjoint
- Préservatifs
- Stérilet cuivre
- **Stérilet Hormonal**
- Minipilule
 - Les bouffées se manifestent *durant la prise*:
Si dosage **FSH + E2**: 3 semaines après arrêt pilule
- **Si Oestroprogestatifs → quand suspecter la ménopause?**
 - Les bouffées se manifestent *pendant la semaine d'arrêt*:
Si dosage **FSH + E2**: 3 semaines après arrêt pilule

Situation 2: 51 ans

Porteuse d'un **stérilet hormonal** (amenorrhée)

- Bouffées de chaleur nocturnes/diurnes invalidantes, insomnies, troubles de l'humeur - Arthralgies
- Sécheresse vaginale, prise de poids (ceinture abdominale)
- Biologie: FSH 81 U/l , Estradiol: < 5 pg/ml

→ **Mise au point - Attitude?**

Situation 2: 51 ans

Mise au point

- **Examen clinique:**
 - Spec : atrophie muqueuses – glaire col ∨
 - TV : volume uterus et annexes diminué
- **Echographie endovaginale:**
 - Mesure de l'endomètre (N < 2,5-3 mm)
 - Taille des ovaires ∨, follicularité ∨
- **Biologie:**
 - utilité? (clinique > biologie)
 - TSH, T3-4 I

Situation 2: 51 ans

Attitude

○ **Rassurer + expliquer** la physiologie

○ **Bouffées/ insomnies:**

Discuter THS (Traitement Hormonal Substitutif)

= **Oestrogène + Progestérone (si uterus)**

- Oestrogène (prise **continue**): voie transcutanée ou orale
- Progestatif: - sur stérilet.
- per os: Progestérone *micronisée*
(prise continue > intermittente)

Situation 2: 51 ans

Attitude

- **Sécheresse vaginale:** si pas THS,
Oestriol (E3) crème/ovule
Oestradiol (E2) crème

- **Hygiène de vie:** Activité physique, diététique/nutrition, divers

Traitement Hormonal (THS)

I. Principes

II. Bénéfices du THS

III. Risques du THS

- Cardiovasculaires?
- Oncologiques?

IV. Instauration du traitement

- Quand?
- Comment?
- Quand pas?
- Quoi?

I. Principes généraux du THS : Balance de risques

TE-TVP
AVC
Infarctus

Cancer
du sein

Risques

Bénéfices

Qualité de vie

Santé

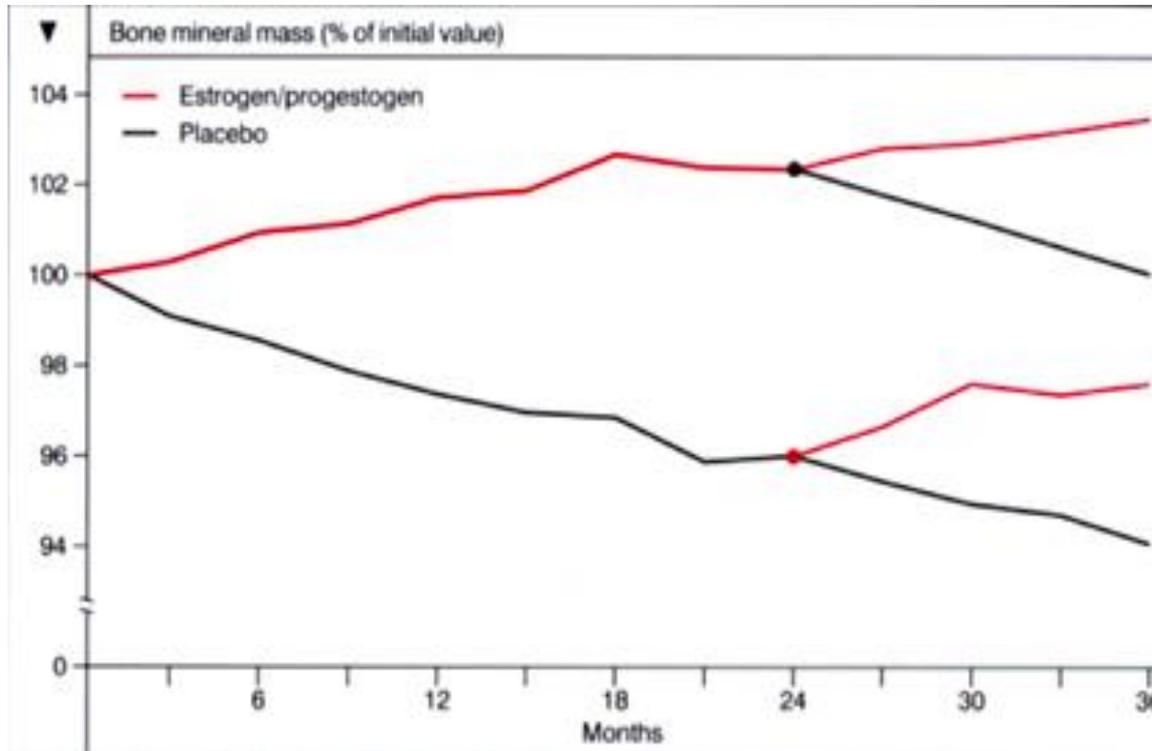
- ↓ cancer du colon (E-P, Tibolone)
- Alzheimer?
- Prévention primaire du risque cardio-vasculaire
- Prévention de l'ostéoporose

Décision éclairée

II. THS : Bénéfices

1) Prévention des fractures ostéoporotiques postménopausiques :

○ Prévention de l'accélération du turn-over osseux (E diminue activité des ostéoclastes)



- Récupération : 1.5 – 2 % par an

- Effet protecteur diminue à arrêt du THS (non prévisible)

+ Apport en **vitamine D** et **calcium**

Christiansen C

Int. J. Fertil. Menop. Stud.; 1993, 38(1)

Perte osseuse

- Perte annuelle : 2% et plus
- Os trabéculaire (vertèbres) : précoce
- Os cortical (fémur) : tardif



II. THS : Bénéfices

2) Prévention des Maladies cardiovasculaires:

Idéalement,

- Ménopause **récente** ⇒ « fenêtre d'opportunité » ⇒ Commencer 2-3 ans (↓ épaisseur intima-media de l'artère carotide)
- **Pas d'antécédents** cardio-vasculaires
- **E seuls** sont plus cardioprotecteurs que **association E-P**

En pratique

- THS n'augmente pas les événements coronariens si
 - < 60 ans
 - Durée < 10 ans
 - Voie transdermique et faibles doses
 - Hygiène de vie: ! Tabac, obésité, alcool,..
- **Contre-indication en prévention secondaire**
- **Pas d'indication en prévention primaire** mais efficace SI INSTAURAT. PRECOCE

II. THS : Bénéfices

3) Réduction du risque de cancer du colon

- E + P
- Tibolone
- Suivi Etude WHI

RR 0,5-0,8

II. THS : Bénéfices

4) Réduction du risque de Maladie d'Alzheimer ?

POSSIBLEMENT ..

- Prédominance **Féminine** (> 65 ans → ratio F/H: **2-3/1**)
 - Perte de l'effet protecteur des oestrogènes sur le cerveau (synapses hippocampe, acétylcholine, substance β amyloïde)
- THS? - commencé TÔT : effet protecteur évoqué, jamais confirmé
 - commencé TARD (> 65 ans): **augmentation du risque**

III. Risques du THS

1) Cardiovasculaires

TVP – Phénomènes Thromboemboliques

- WHI 50-59 ans :
 - ↑ **11/10.000** année-femmes pour les **E-P**
 - ↑ **4/10.000** année-femmes pour les **E seuls**

- Influence de
 - **type** et **durée** du progestatif (progestérone micronisée à privilégier)
 - **Dose**
 - **voie d'administration des E** : transdermique (évite effet pro-inflammatoire du foie)

- Attention à :
 - MPA (Provera), dérivés nor-pregnanes (nomegestrol)
 - SERMS
 - **Facteurs de risques** : obésité – tabac – thrombophilie – immobilisation

III. Risques du THS

1) Cardiovasculaires (suite)

AVC

- Si THS < 60ans (et si pas de facteurs de risques): augmentation de risque négligeable
- Si THS > 60ans: ↑ **8-11/10.000** année-femmes (basé sur incidence à **26/10.000**)

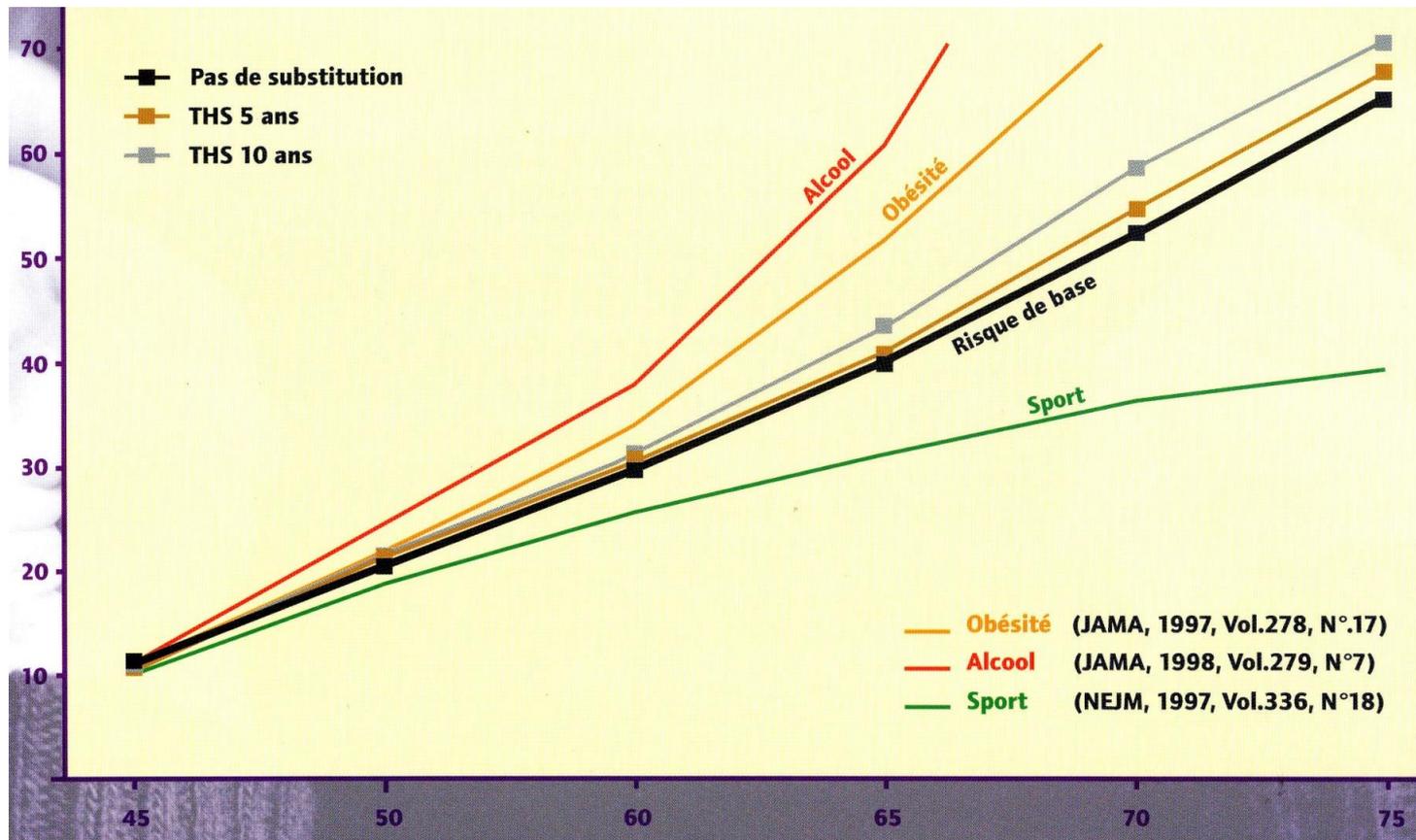
Infarctus du myocarde

- Si THS > 60 ans (WHI < 60 ans): ↑ **2/10.000** année-femmes
- Pas d'↑ risque si voie transdermique

III. Risques du THS

2) Oncologiques: Cancer du Sein.

- **Risque de base et sous THS (Risque cumulé /1000 femmes)**



Age (années)

III. Risques du THS

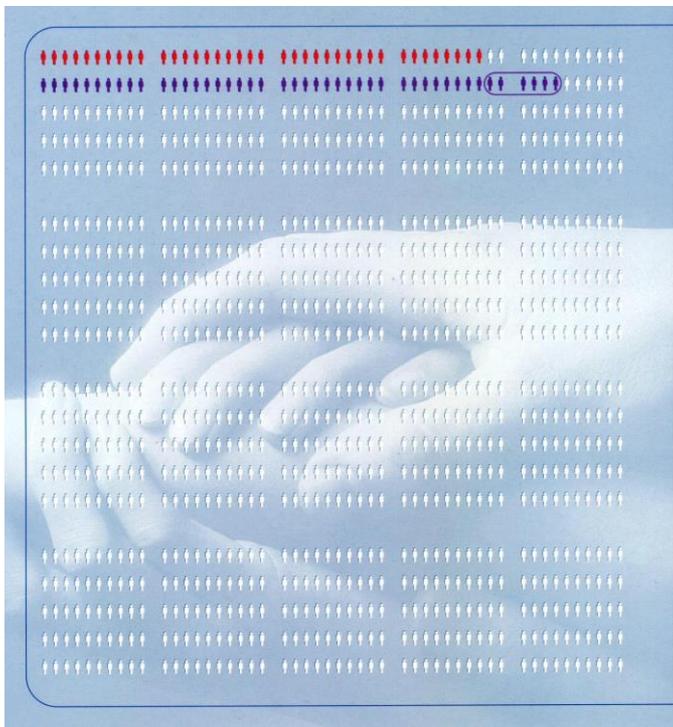
- Effet du THS

- E : pas d'augmentation significative du risque (WHI)

- E-P :

- ↑ 6 cas supplémentaires après 5 ans d'utilisation

- ↑ 13 cas supplémentaires après 10 ans d'utilisation



Odds for 1000 women treated by EPT during 5 years (NHS)



Never users of HT 38



EPT users +6 44

THS : risques oncologiques

Oncologiques - Cancer de l'endomètre: ↓

- **E-P cont.** : ↓ Hyperplasie - ↓ Cancer
- **SERM** : **Pas** de stimulation endométriale (! sauf Tamoxifène)
- **Tibolone**: **Pas** de stimulation endométriale
- **LNG-IUD**: Protecteur de l'endomètre (stérilet hormonal)

Oncologiques - Cancer de l'ovaire: = 0

Situation 3: 52 ans

Sous **THS oral continu** (Mirena ôté à 51 ans)

- **Métrorragies + tension mammaire, ballonnement, céphalées**
- **Examen clinique:** - Spec: glaire col ++
- **Biologie:** FSH 27 U/l - Estradiol: 362 pg/ml
- **Echographie endovaginale:**
 - Endomètre 14 mm (épaissi), festonné
 - Kyste annexiel droit uniloculaire 32 mm

→ **Attitude?**

Situation 3: 52 ans

Attitude

- **Rassurer:** Le tableau plaide pour une reprise d'activité ovarienne.
 - Un néo d'endomètre est peu probable
MAIS la vigilance reste de mise!
(Adage PMB = « *neo jusqu'à preuve du contraire* »)
- **Arrêt** du THS (transitoire: expliquer la raison de l'arrêt, càd la reprise transitoire de l'activité ovarienne)

Situation 3: 52 ans

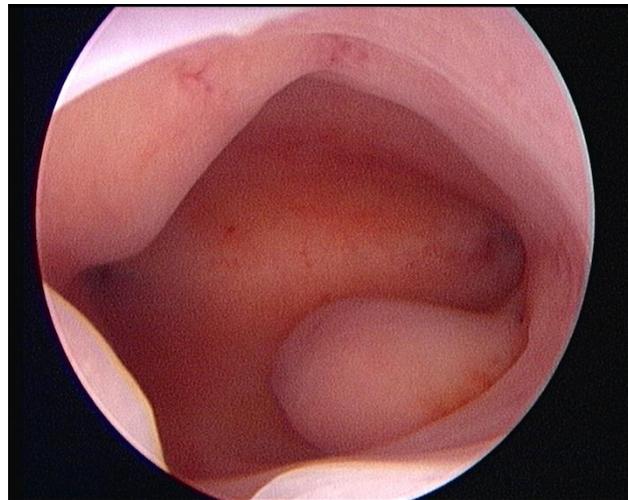
Attitude

● **Biopsie endométriale** (Pipelle de Cornier)?

● Si, en **US**:

- endomètre hyperplasique (> 10 mm)

- formation intracavitaire → **Hysteroscopie de consultation**



Situation 3: 52 ans

● Avantages du Stérilet Hormonal dans le THS

- Excellent contrôle du profil de saignement
- Administration non entérale (taux circulants faibles)
- Facilité d'adaptation de la dose d'oestrogènes (transcutanés) en fonction des symptômes
- Protection contre l'hyperplasie de l'endomètre
- 2 tailles (et dosages 52 mg – 19,5 mg)
- Contraceptif
- association possible avec HSRE si métros persistantes

Situation 4: **Martha 58 ans**

Souhaite commencer un THS (« comme Sylvie! »)

- Sécheresse vaginale, dyspareunie, Bouffées persistantes.
→ Questionne l'intérêt d'un THS « à son âge »
 - **Examen clinique:**
 - Vulve: Légère lichenification de la fourchette
 - Vagin: atrophie muqueuse
 - **Echo endovagin:**
 - Endomètre fin 1,7 mm
 - uterus petit, annexe D atrophique, G non vue
- **Attitude?**

Situation 4: 58 ans

Attitude

- Relativiser l'intérêt de la prise du THS (start idéalement dans les 2 – 3 ans de la ménopause)
- Plutôt se concentrer sur la plainte locale
 - Eviter l'Hyperhygiénisme
 - Oestriol (crème, ovules) local
 - Lubrifiants aux relations
 - (Intérêt de bougies vaginales et d'autodilatation)
 - Suivi régulier du foyer lichenifié

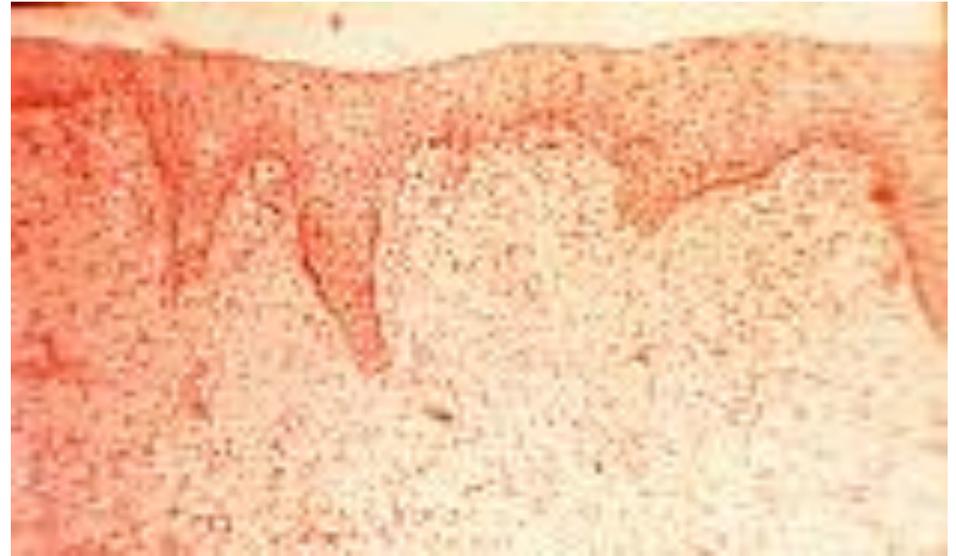
○ Densitométrie osseuse

Ménopause : symptômes tardifs

Atrophie urogénitale (Perte de la pellicule de protection)



Non-Ménopausée



Ménopausée

Traitements symptomatiques

Oestrogènes locaux

- **Oestriol (E3):**

- **Aacifémine** [®] : crème 1 mg/g – ovule 0,5 mg
- **Blissel** [®] : gel 0,05 mg/g
- **Oekolp** [®] : ovule 0,03 mg
- (**Gynoflor** [®] : comprimés vaginaux 0,03 mg + Lactobacille)

○ Traitement symptomatique de **l'atrophie uro-génitale** seulement

○ **Pas** d'effet systémique (os mais aussi endomètre, sein)

- **Oestradiol (E2): Vagifem** [®]

- **DHEA (Prasterone): Intrarosa** [®] (peu documenté)

Traitement Hormonal (THS)

I. Principes

II. Bénéfices du THS

III. Risques du THS

- Cardiovasculaires?
- Oncologiques?

IV. Instauration du traitement

- Quand?
- Comment?
- Quand pas?
- Quoi?

IV. THS : instauration du traitement

Quand ?

- Diagnostic confirmé (clinique)
- Patiente **symptomatique**, bien **informée** et demandeuse
- Balance risque / bénéfice - Absence de contre-indication
- Initiation idéalement dans les 2-3 ans
- Durée du Traitement: **5 (- 10) ans** → Proposer l'arrêt à 60 ans (à discuter avec la patiente). Switch possible vers spécialités très peu dosées.

IV. THS : instauration du traitement

Bilan Pre-Traitement

- Mammographie < 1 an
- Echographie endovaginale
- (FRAX / ODM)
- Biologie (profil lipidique !LDL élevé! + 25-hydroxyvitamine D)

IV. THS : instauration du traitement

Quand pas?

- Antécédent personnel de **cancer du sein**
 - Prudence si antécédents familiaux ou dysplasie
- Antécédent personnel de **cancer de l'endomètre** (sauf in situ et stade I g I traité)
- **Embolie** pulmonaire et **thromboses** étendues
- Antécédent personnel **d'AVC/AIT**

Tout le reste est relatif !

IV. THS : instauration du traitement

Quoi?

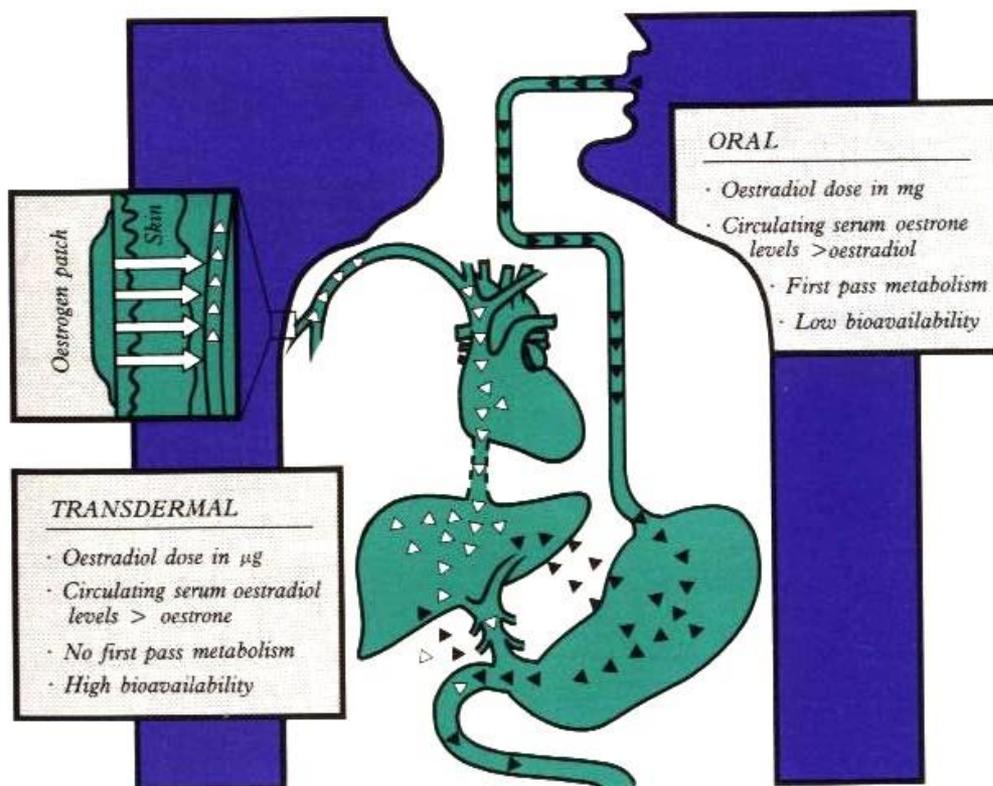
- **Oestrogènes** 17- β -oestradiol, valérate d'E2
- **Progestatifs** Progestérone micronisée - Stérilet Hormonal –
Didrogesterone – Drospérinone - ..
- **Autres: Tibolone**
- Dose efficace **la plus basse**
- Association avec **calcium, vit D** (si dosage sanguin <30ng/ml)

Principes généraux du THS : instauration du traitement

Oestrogènes : Voies d'administration

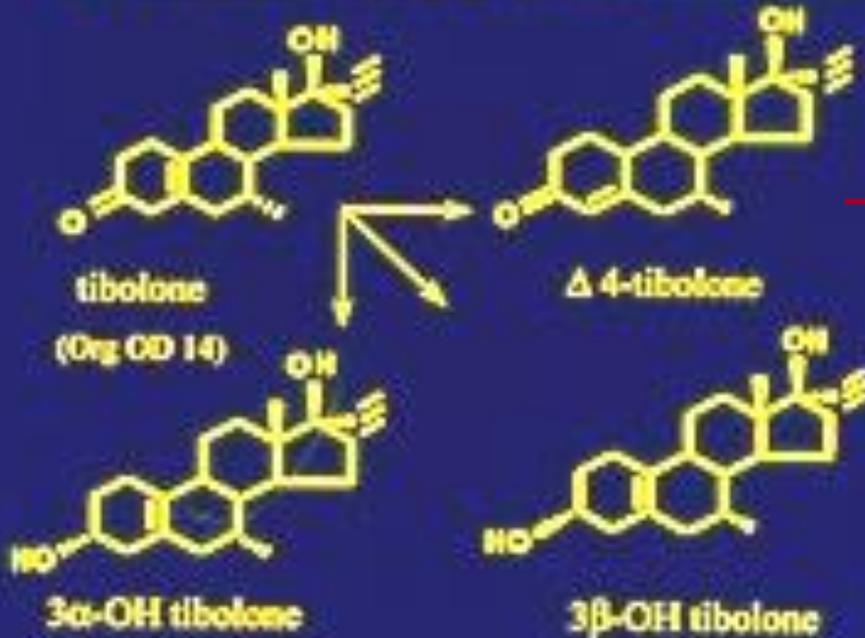
● Orale

● Transcutanée : patches, gels



Tibolone

Livial and active metabolites



Markiewicz L. et al., J Steroid Biochem 1990

Activité **progestagène**
au niveau de l'endomètre

Tibolone

- = « STEAR » (selective tissue estrogenic activity regulator)
- Effet progestatif > oestrogène > androgène
- Tolérance – bien-être
- Prudence cardiovasculaire à partir de **60 ans** (et fonction des facteurs de risque)

Tibolone

● Avantages :

○ Excellent contrôle de l'endomètre

○ Réduction de la densité mammaire et symptômes

blocage conversion estrone E1 sulfate → E₂



PAS D'EFFET PROTECTEUR

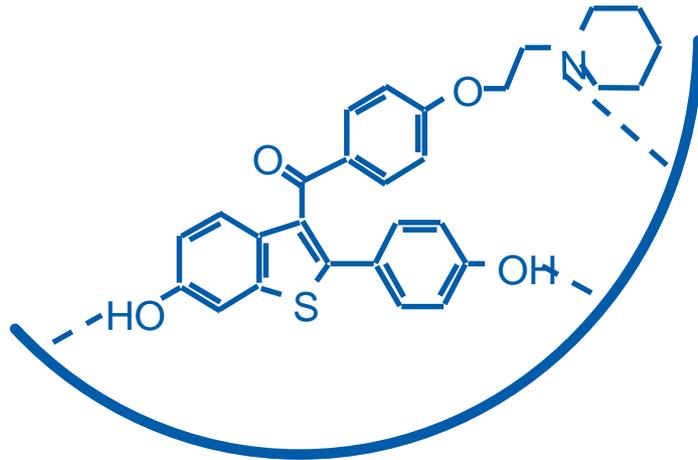
DEMONTE CONTRE LE CANCER

DU SEIN

○ Bien-être

○ (Libido)

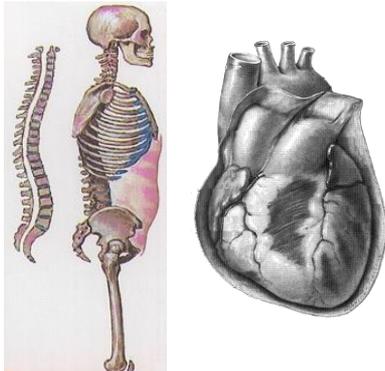
SERM (Raloxifene = EVISTA®)



Benzothiophene moiety



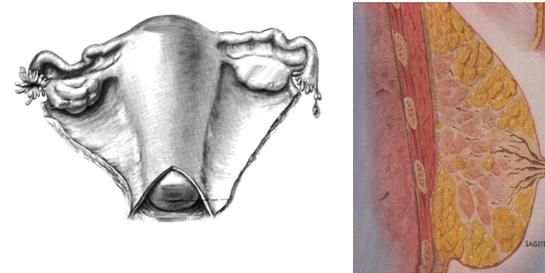
**Estrogen Agonist
(bone, liver)**



Basic Side Chain



**Estrogen Antagonist
(uterus, breast)**



Adapted from Brzozowski et al. 1997

Bouffées de chaleur: Autres médicaments (non exhaustif)

- **Clonidine** (50 – 150 microg/J en 2 prises)
- **ISRS** (Paroxetine), **IRSN** (venlafaxine=Efexor – Duloxetine = Cymbalta)
- **Gabapentine** (Neurontin), **Pregabaline** (Lyrica)

→ → → efficacité légère à modérée (Cochrane 2010)

- **Oxybutinine**
- **Fezolinetant** (Veoza 45 mg, antagoniste sélectif récepteur NK3)

● Consultation annuelle

- Examen clinique
- Anamnèse
 - Mise à jour de l'histoire médicale personnelle / familiale
 - Efficacité du traitement
- Discussion de l'hygiène de vie / prévention
- Réévaluation des bénéfices à long terme

● (ODM/DEXA (dual energy X-ray absorptiometry))

- Diagnostic d'ostéoporose T-score + monitoring (selon le bilan initial et l'évolution)
- Pas de screening

● Mammographie (bilan sénologique) selon le risque individuel

Conclusions

1. Le diagnostic de la ménopause est clinique, pas biologique.
2. Les premiers symptômes répondent un temps à la phytothérapie.
3. Les DIU progestatifs contrôlent souvent efficacement le dérèglement de cycle qui précède l'installation de la ménopause (et confèrent une contraception au besoin).
4. Le THS se prescrit aux patientes informées, demandeuses et symptomatiques.
Càd: - Répercussions significatives sur la qualité de vie.
- Ostéoporose démontrée.

Conclusions

5. Le THS ne se prescrit pas si
 - antécédents cardiovasculaires
 - antécédents thromboemboliques
 - antécédents cancer du sein

6. Le THS se commence dans les 2-3 ans de l'installation de la ménopause, en tout cas jamais après 60 ans.

7. Le bilan préTHS comporte
 - une échographie pelvienne
 - une biologie de base: (FSH, E2), lipides, TSH, T4I
 - un bilan sénologique
 - une densitométrie osseuse

Conclusions

8. La durée idéale du THS est de 5-10 ans.
Questionner la poursuite du THS vers 60 ans.

9. Il faut privilégier
 - le principe de la plus faible dose
 - une voie d'administration non entérale
 - les formes hormonales micronisées, le stérilet hormonal, la tibolone.

10. Il faut informer les patientes sur la possibilité d'épisodes de reprise transitoire de l'activité ovarienne, nécessitant l'interruption temporaire du traitement.