

Ménopause

Dr N Chabbert-Bufferet

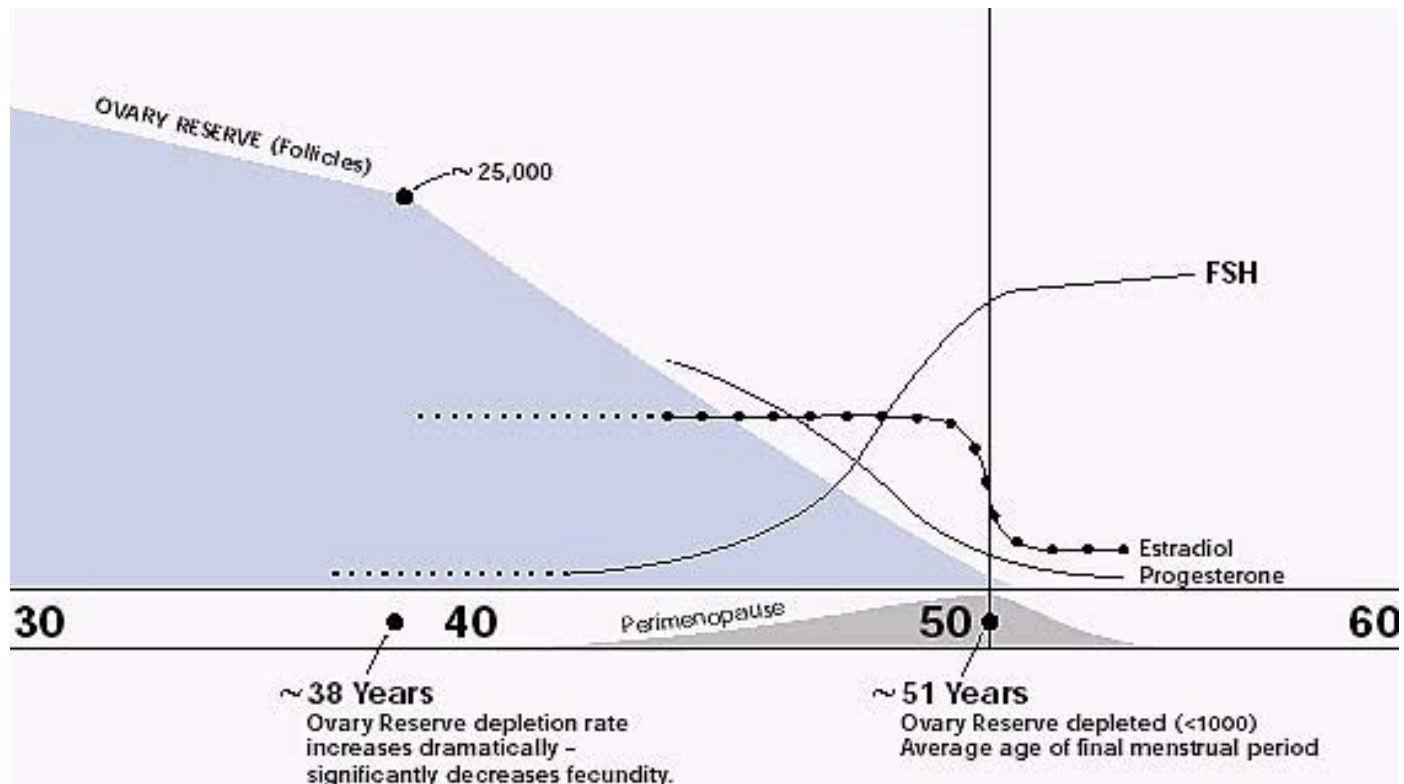
Service de Gynécologie-Obstétrique,

Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris 6

I) La ménopause : mécanisme (1)

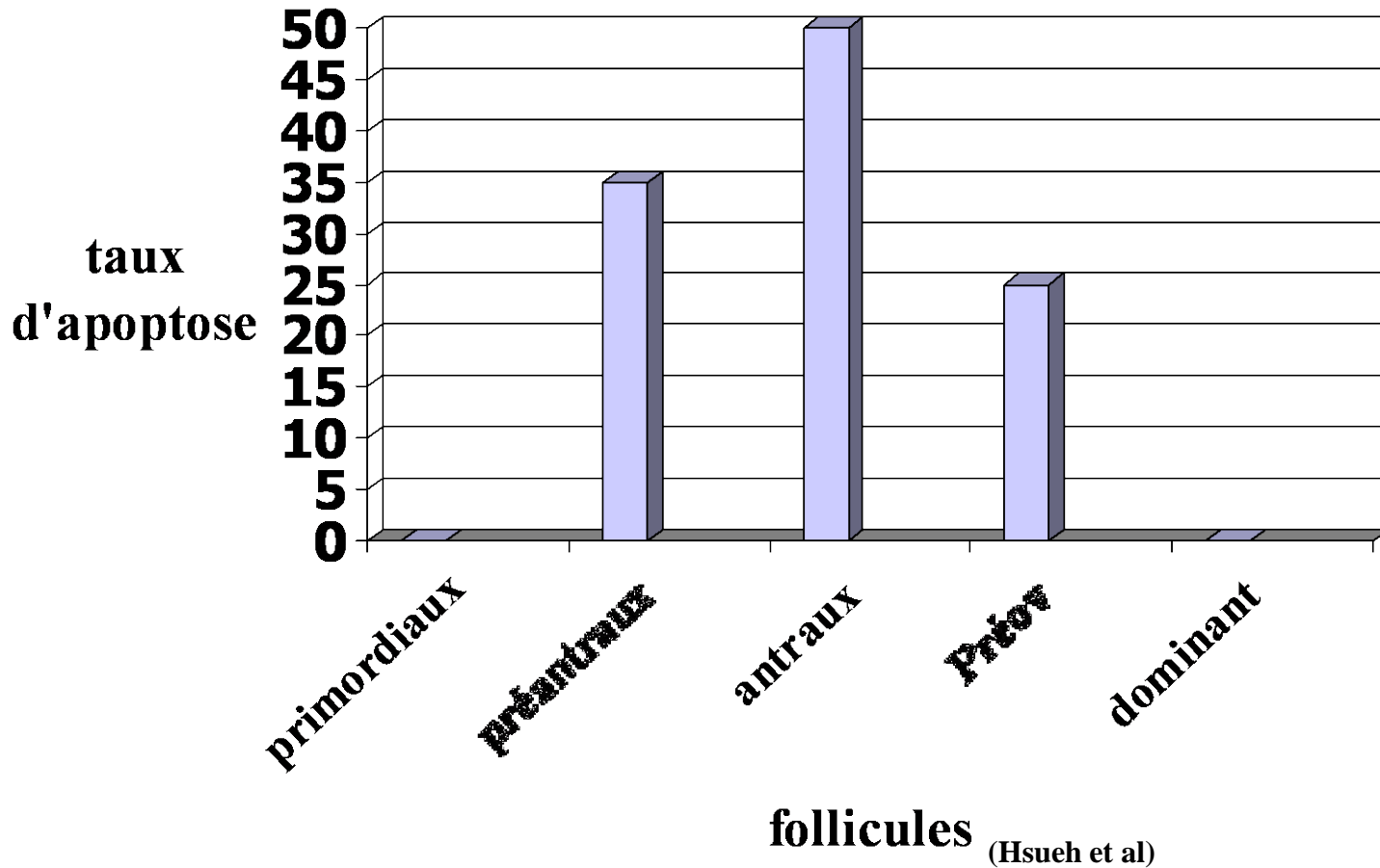
épuisement du stock folliculaire ovarien ,
épuisement des sécrétions hormonales.
la symptomatologie est liée à la carence en estrogènes



I) La ménopause est liée à l'épuisement du stock folliculaire ovarien (2)

- Arrêt des sécrétions ovariennes par épuisement du capital folliculaire
- Nombre limité de follicules:
 - 7 M chez l'embryon
 - 2 M à la naissance
 - 400 000 à la puberté
 - 10 000 vers 40 ans
 - 400 ovulations dans une vie de femme
 - Plus de 99% des follicules évoluent vers l'atrésie

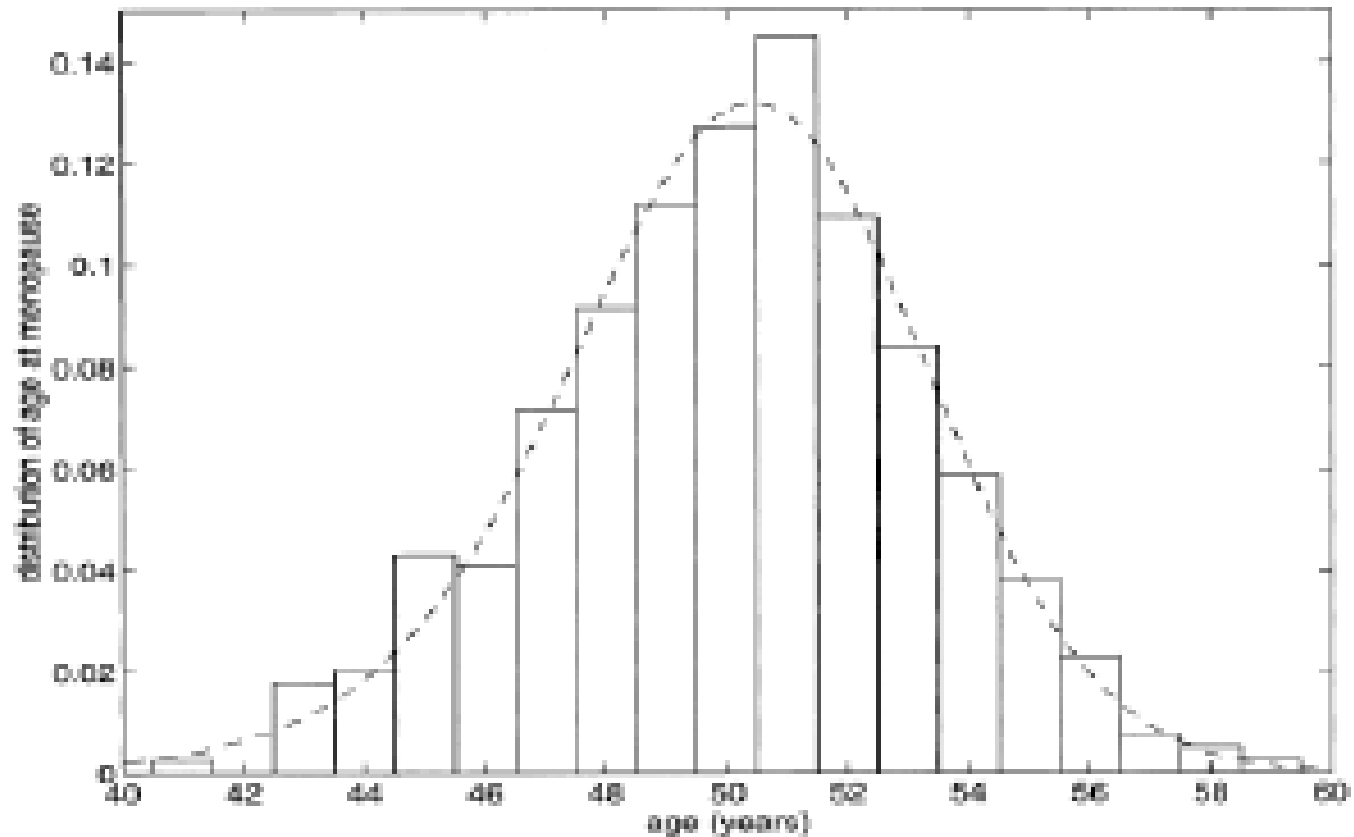
I) Atrésie folliculaire par apoptose (3)



I) Caractère génétique de l'épuisement folliculaire (4)

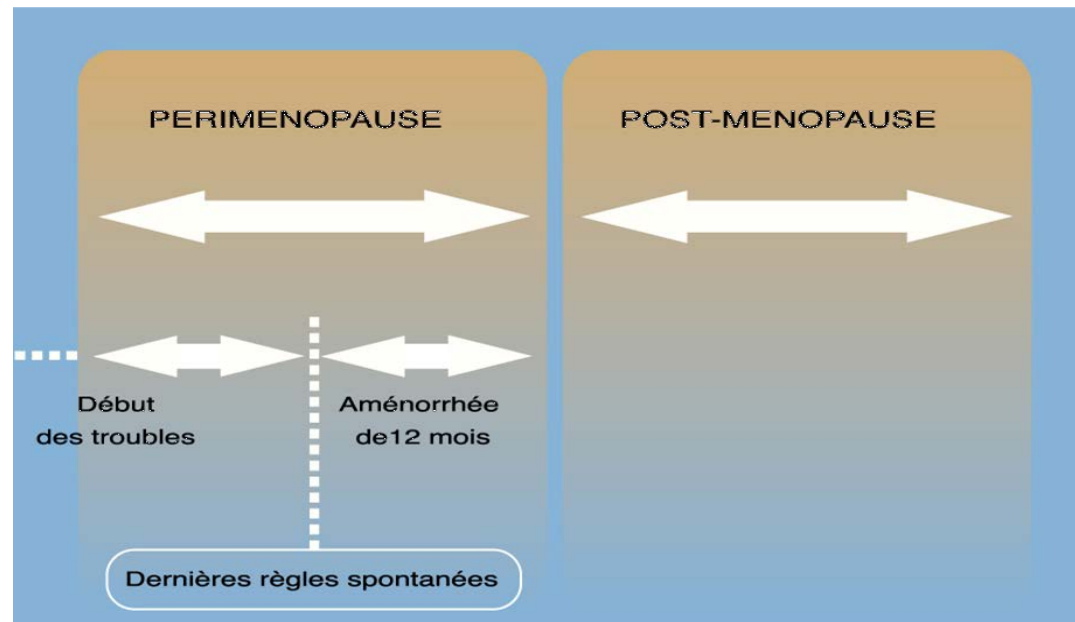
- Age constant au fil du temps de la ménopause
- Constant au fil des générations
- Jumelles :
63% génétique/ 37%environnemental (Snieder et al JCEM 1998)
- Gènes bax bcl2 GDF9, FOXL BMP... FSHR
- Ce facteur génétique est modulé par divers toxiques : Tabac, chimiothérapie radiothérapie

II) Age de survenue de la ménopause (1)



II) Diagnostic (2)

- **Diagnostic clinique** chez la femme de 51 ans en moyenne non hystérectomisée :
aménorrhée >3 mois (confirmation 12 mois)

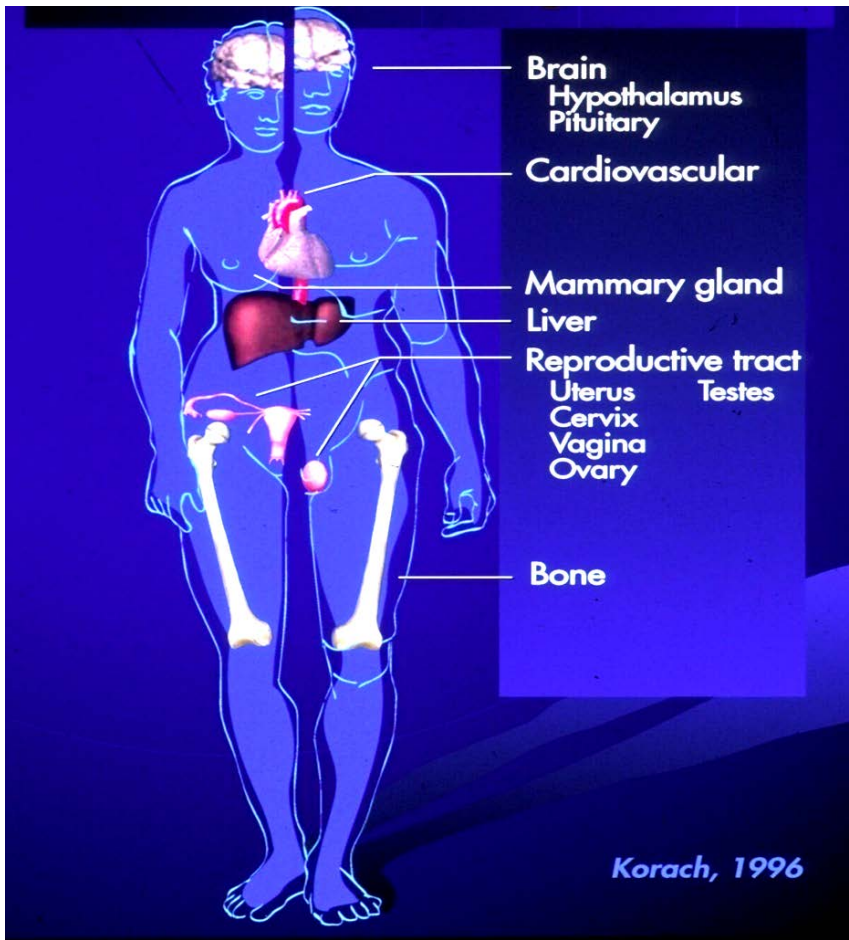


- Ou $E2 < 20$ pg/ml avec $FSH > 40$ IUI/L, chez une femme plus jeune en aménorrhée ou en cas d'hystérectomie

II) Diagnostic de ménopause : intérêt du « test aux progestatifs »(3)

- Principe : chez une femme en aménorrhée la prescription séquentielle de progestatif (10j) permet de définir s'il persiste (présence d'un saignement) ou non (absence de saignement) une sécrétion estrogénique
- La persistance d'une aménorrhée sous traitement progestatif séquentiel trois mois de suite définit alors la ménopause avérée.

II) Retentissement de la ménopause: Organes cibles des st ro ides sexuels, problématique de la ménopause (4)



Complications de la carence estrogénique

Troubles du climatère
Démence

AVC Infarctus artérite

Atrophie vaginale

Ostéoporose

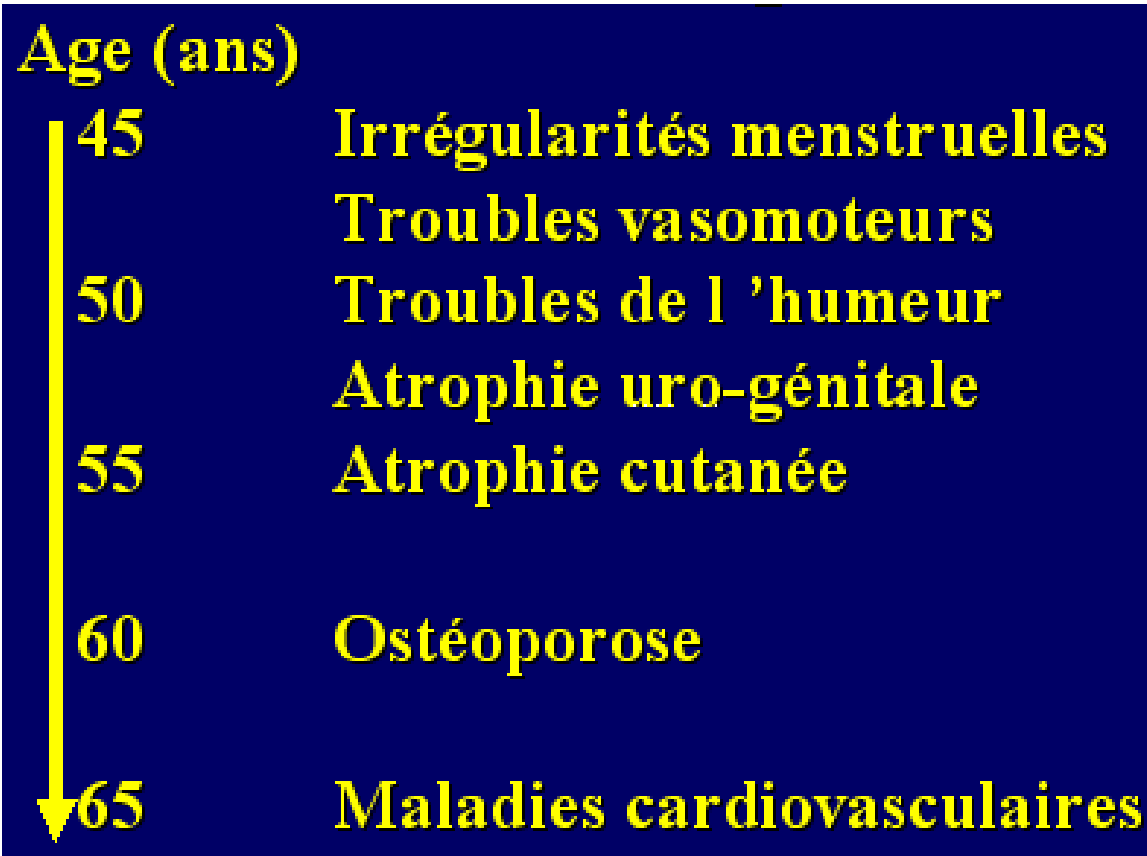
Effets secondaires de l'hormonothérapie

Cancer du sein

AVC IDM en début de traitement
Thrombose veineuse

Cancer de l'endomètre

II) Chronologie d'apparition des symptômes et complications (5)



Court terme :
Confort de vie

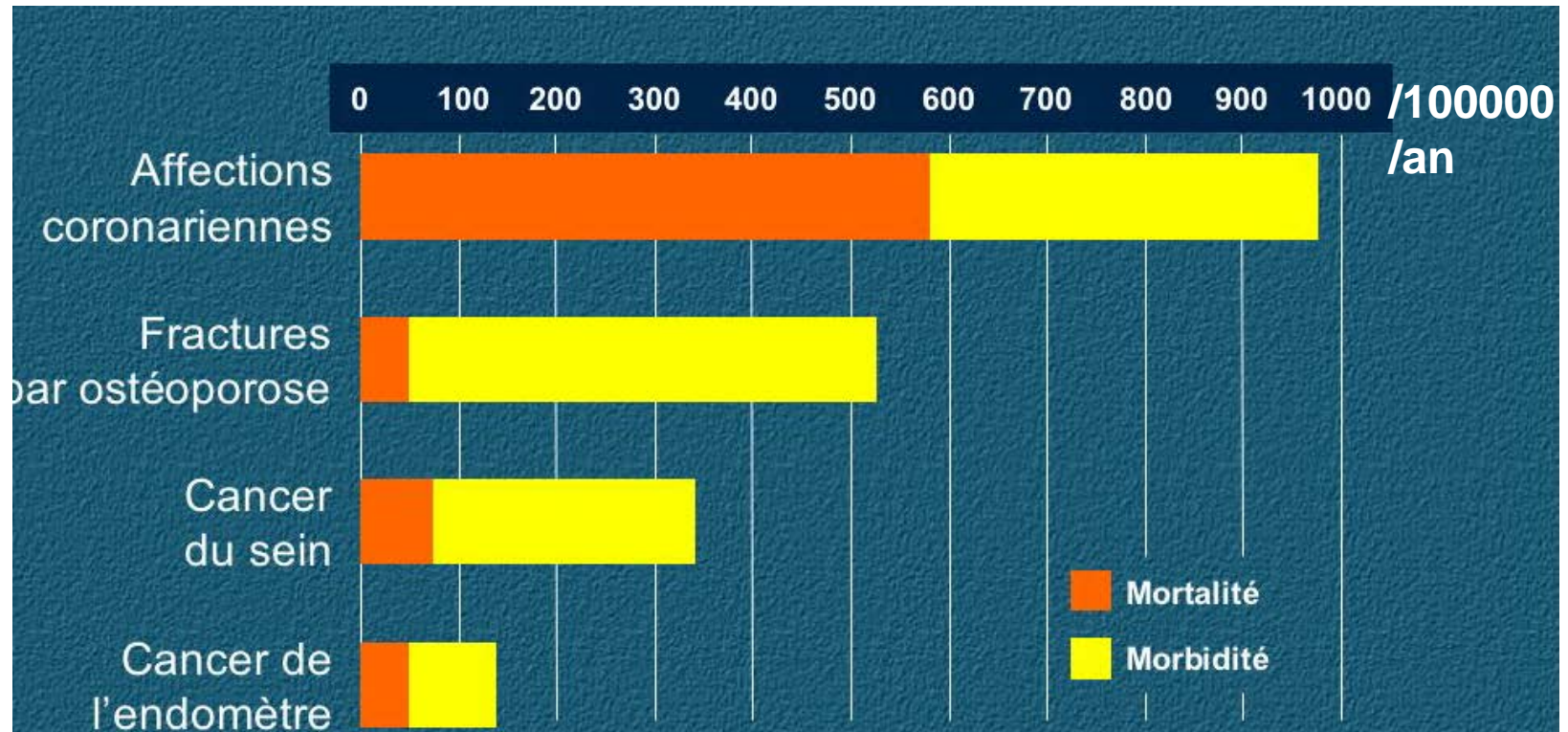
Long terme :
Santé publique

II) Symptômes observés chez les femmes ménopausées (6)

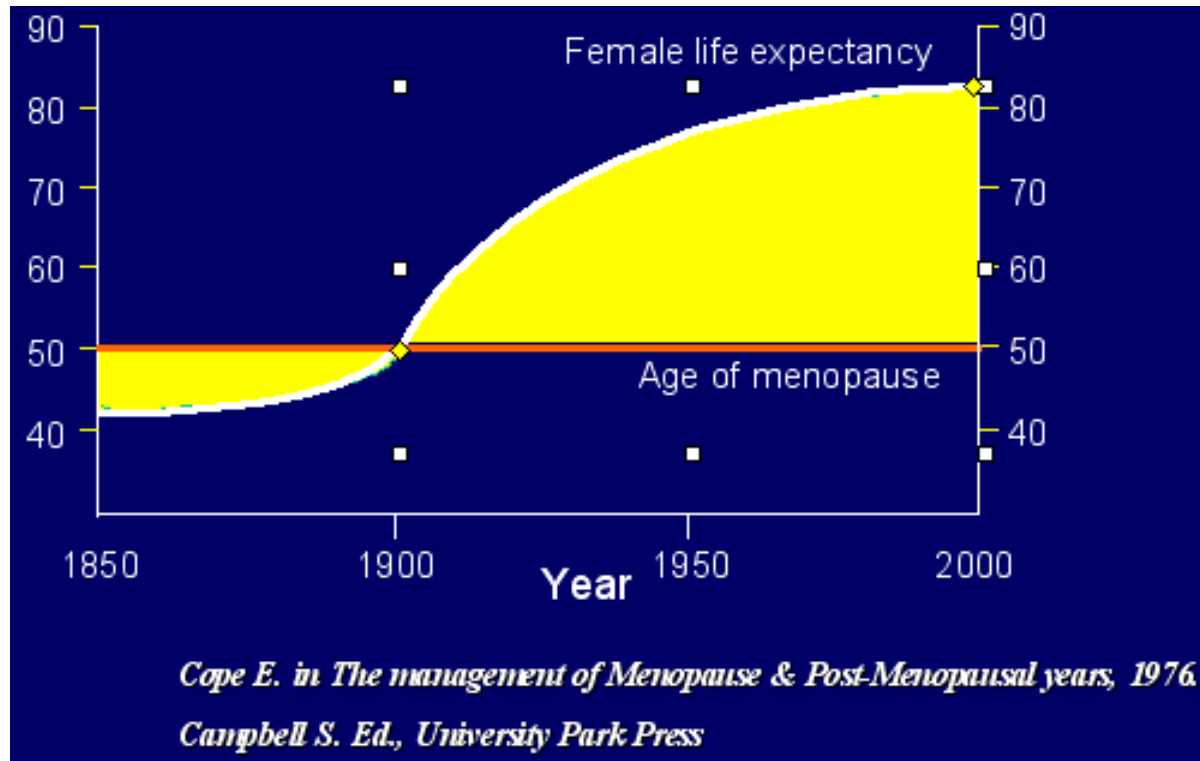
Symptôme	%	Symptôme	%
Trouble vaso-moteur		Poids - Appétit	
Bouffées de chaleur	46	Prise de poids	32
Sudations nocturnes	36	↗ appétit	22
Sueurs froides	7	↘ appétit	5
Fonctions cognitives et affectives		Appareil squeletto-musculaire	
Troubles du sommeil	34	Douleurs - Souffrance	48
Distraction	25	Douleurs articulaires	44
Difficulté de se concentrer	24	Raideurs musculaires	42
Efficacité ↘	18	Céphalées - douleurs de la nuque	34
Irritabilité	13	Inconfort mammaire	
Manque d'intérêt au travail	18	Sensibilité	9
↘ d'efficacité du travail	13	Douleurs	4
Désintérêt vis-à-vis de l'environnement social	8		
Confusion	7		
Anxiété			
Suffocation	5		
Difficulté à respirer	4		
Vision trouble	4		

Greendale et coll.
Obstet Gynecol 1998; 92: 982-8

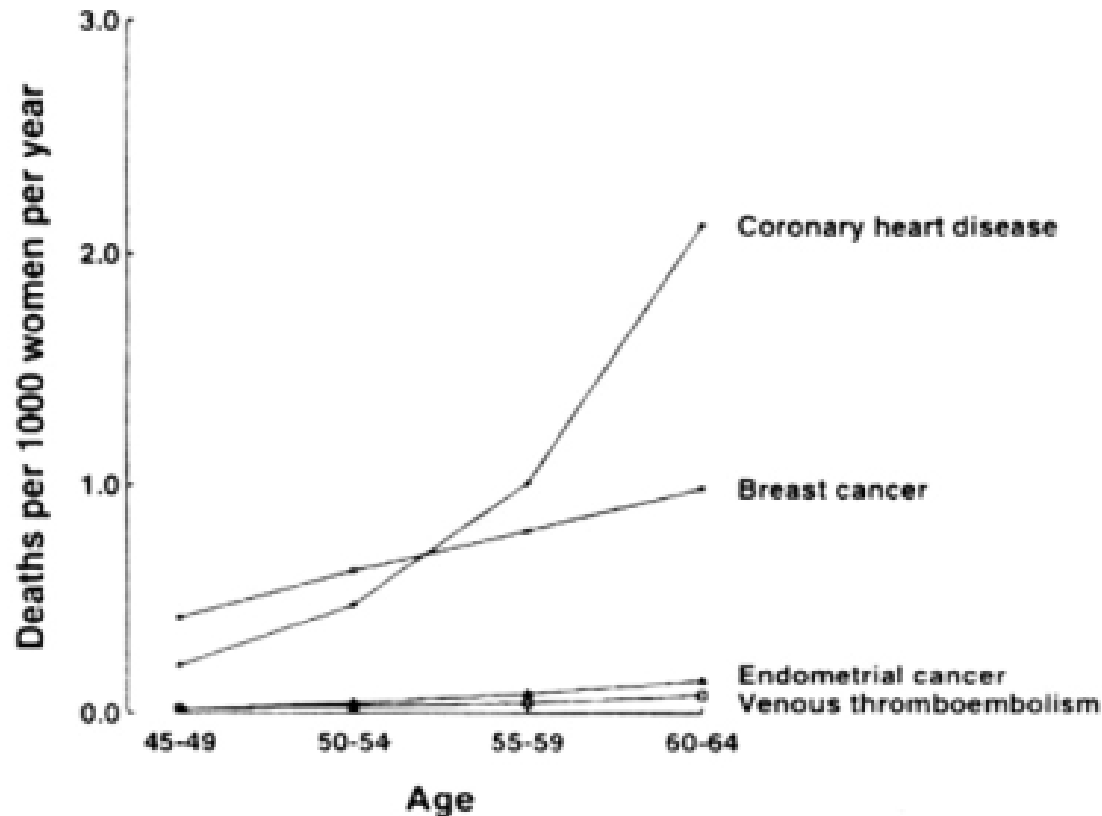
II) Affections les plus fréquentes après la ménopause (6)



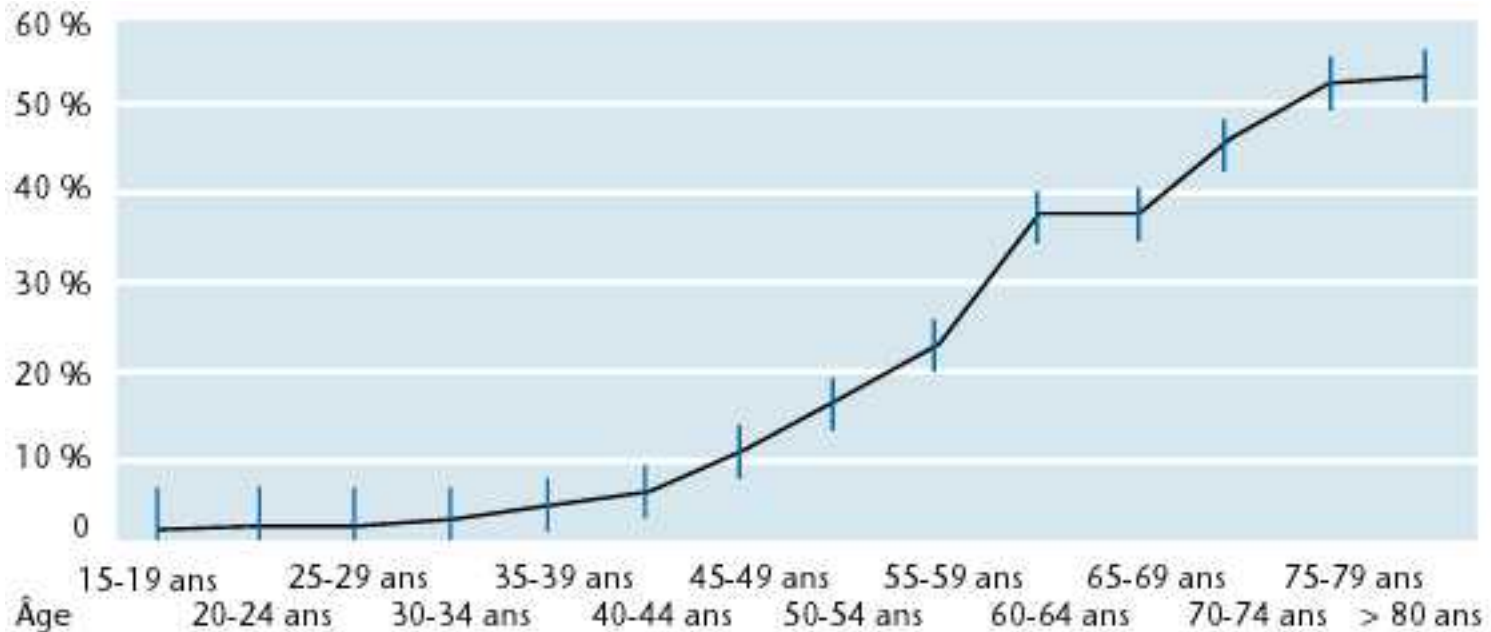
II) Espérance de vie (7)



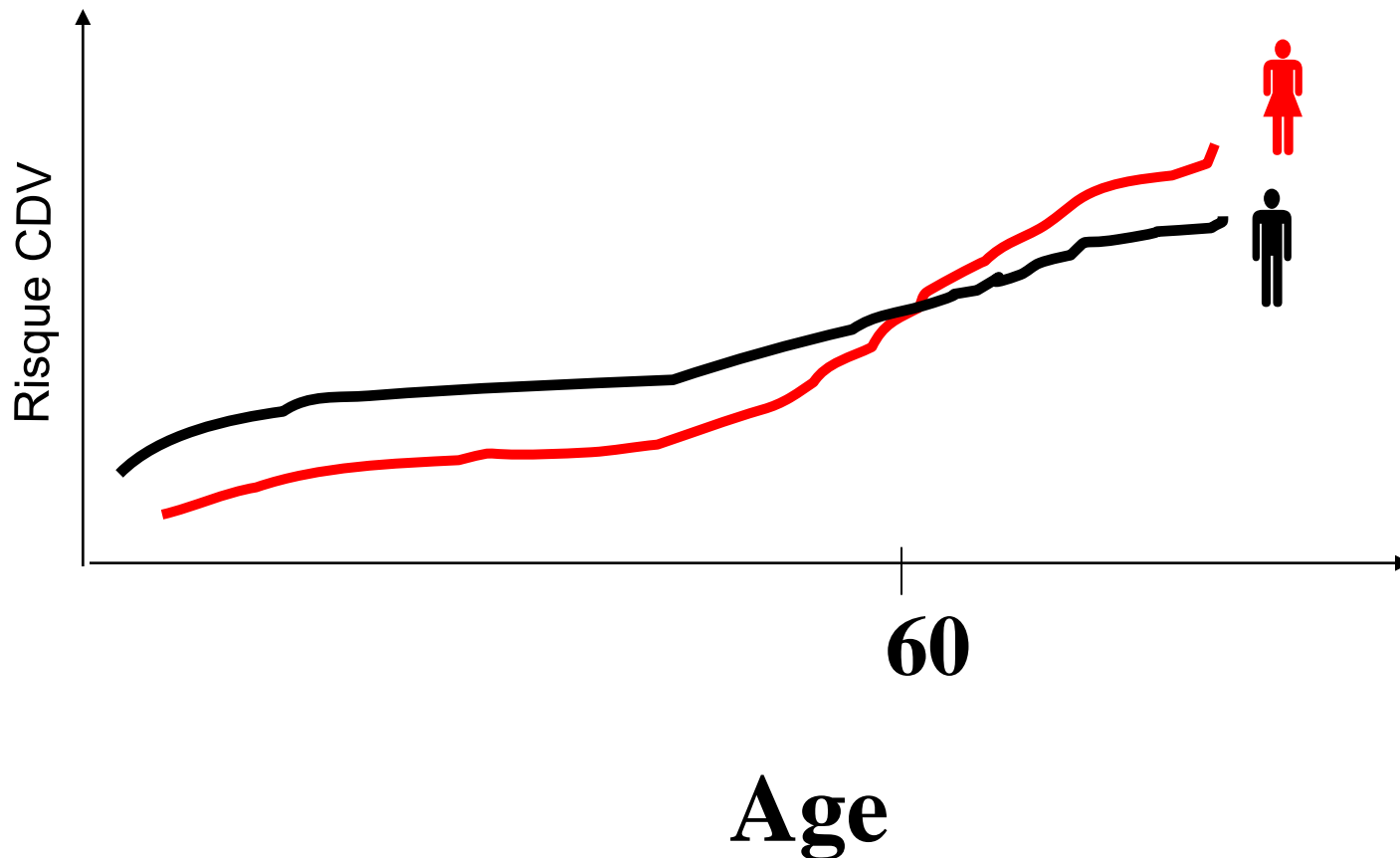
II) Mortalité liée aux pathologies en post ménopause (8)



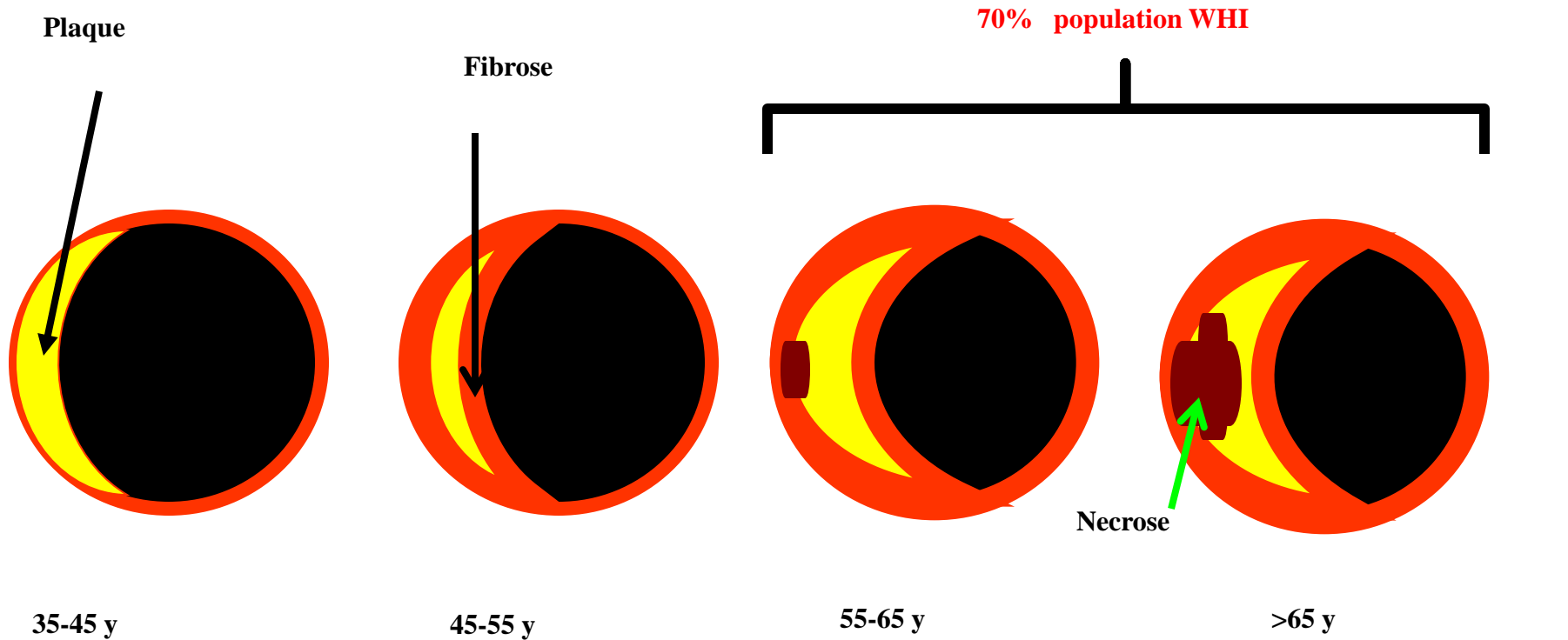
II) HTA, BMI, autres FDR vasculaire (9)



II) Risque cardiovasculaire en fonction du sexe et de l'âge (10)

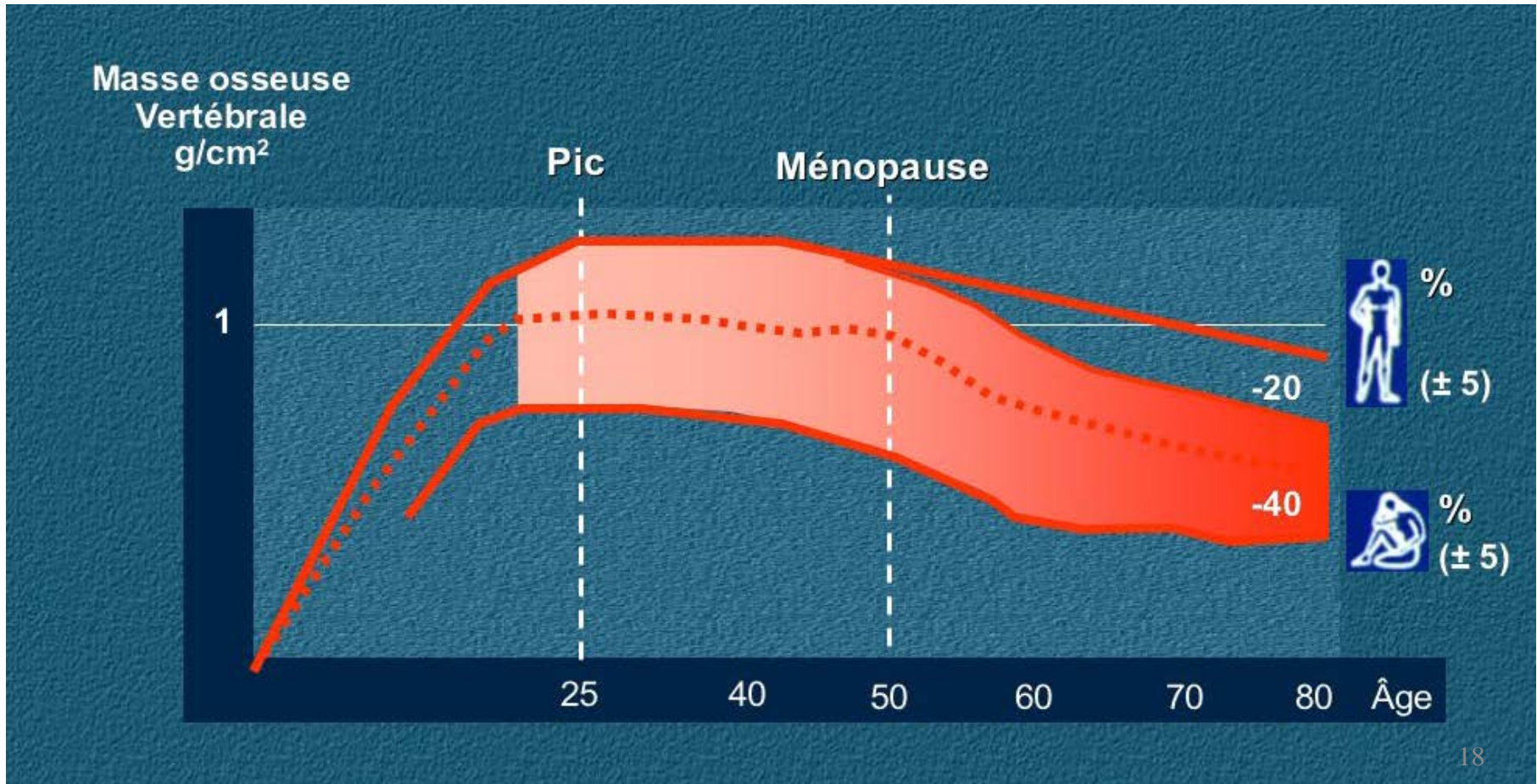


II) Evolution de l'athérome avec l'âge (11)



Plaques instables risque d'AVC/IDM

II) Evolution de la masse osseuse (12)



II) Incidence des cancers gynécologiques en fonction de l'âge (13)

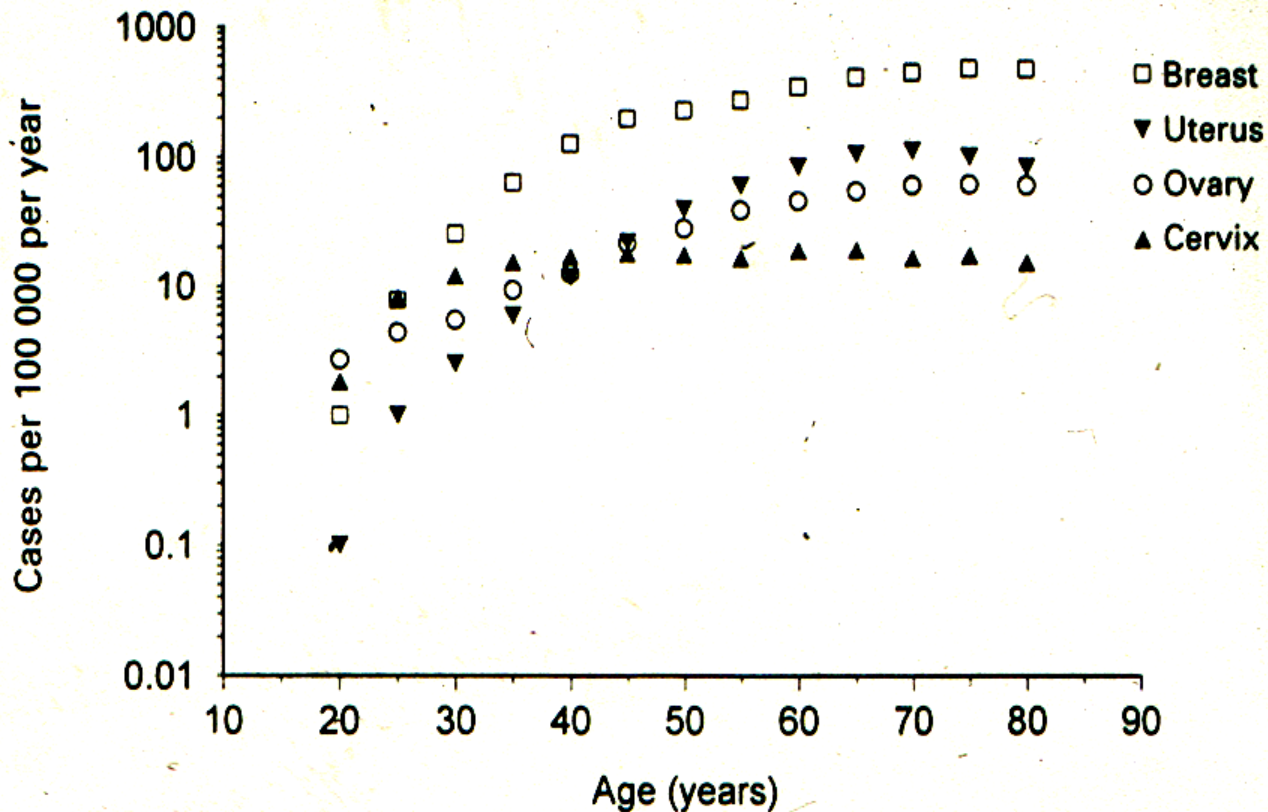


Fig. 67.1 Age specific rates of invasive cancer in United States females, 1987-91. (All races. Uterus = corpus uteri & NOS)

III) Evolution de la place du THS dans la prise en charge de la ménopause (1)

- La place du THS a évolué avec les données de la littérature en particulier depuis 1998.
- Les études ont montré successivement l'augmentation sous THS:
 - de thrombose veineuse
 - de cancer de l'endomètre si estrogènes seuls
 - de cancer du sein
- Et l'absence de protection cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire chez les femmes de plus de 60 ans.
- La place du THS actuellement est donc la prise en charge des bouffées de chaleur.
- Cette situation est toujours évolutive

III) THS historique (2)

- 1920 Estradiol (estrogène urinaire humain)
- 1928 Progynon (estrogène placentaire humain)
- 1943 Premarin (estrogène conjugué équin)
- 1966 1er cas de thrombose, livre « feminin forever » (Wilson)
- 1975 : augmentation risque de cancer endomètre
- 1980's : traitement par « estroprogestatifs »
- 2000 : Pr marin 1 milliard de dollars de CA aux USA
- 1998 : Etude HERS : risque cardiovasculaire
- 2002: WHI : risque cardiovasculaire et
- 2003 : WHI cancer du sein sous estrogènes + progestatifs
- 2003: Million Women Study

III) Risque relatif des principales affections en post ménopause sous traitement substitutif (4)

	WHI (HRT ERT)	HERS	Etudes de cohortes
Cancer du sein	1.26 0.77	1.30	1.15-1.53
Cancer Colique	0.63 1.08		0.66
Fracture col femoral	0.66 0.61	1.10	0.75
AVC	1.41 1.39	1.2	1.45
Embolie pulmonaire	2.13 1.34	2.8	2.1
Cardiopathie ischémique	1.29 0.91	0.99	0.61

Le point en 2011 avantages du THM

(source de l'info = RCT : étude randomisée, C : cohorte)

- Confort de vie, suppression des B de chaleur 80% (C)
- Prévention des fractures col et rachis (RCT)
- Diminution du cancer du colon (RCT)

Situation en 2011: les inconvénients du THM

(source de l'info = RCT :  tude randomisée, C : cohorte)

- AVC: Sur risque (RCT)
- IDM : Sur risque ou absence de réduction du risque, sauf si début précoce 50 55 ans (RCT)
- Thrombose Sur risque si E2 par voie orale, a fortiori si progestatif de type norpregnane (C)
- K endomètre : Sur risque si E2 seul (C), pas si progestatif > 12 j/mois . La progestérone micronisée ne contrôle pas le risque de K endometre (C)
- cancer sein : sur risque sous E+P (RCT) sauf si P= progesterone micronisée ou dydrogesterone (C). Pas de sur risque sous E seul.

IV) Outils de prise en charge de la ménopause (1)

Hygiène
de vie

Prise en charge FDR
cardiovasculaires

FDR osseux, Ca, VitD,
Biphosphonates

Estrogènes :

Estradiol

Progestatifs :

Progestérone

Progestatifs de synthèse

Voies : orale, cutanée
transdermique

Voies : orale TD

SERMs
(raloxifène,
EVISTA®)

SAS (tibolone,
LIVIAL®)

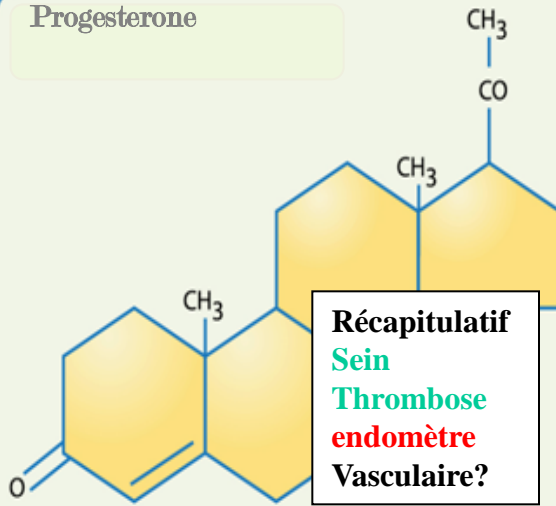
Androgènes?
Testostérone
DHEA

IV) Progestatifs associés à E2

Récapitulatif légende
 Effet « bénéfique »

Effet « délétère »

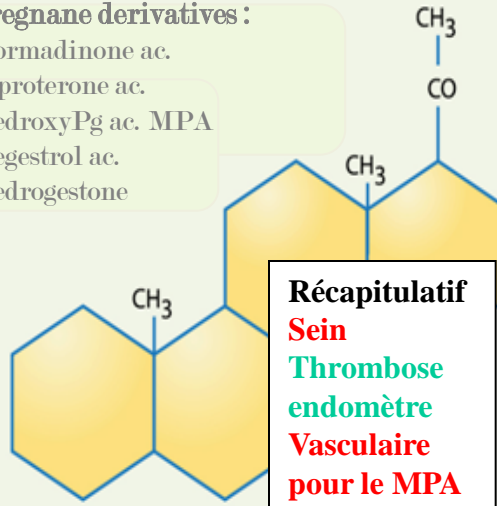
Progesterone



Récapitulatif
 Sein
 Thrombose
 endomètre
 Vasculaire?

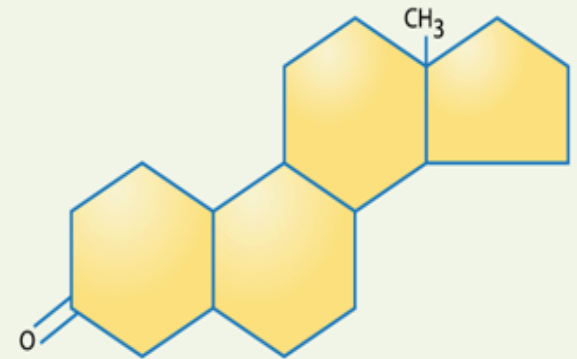
Pregnane derivatives :

Clormadinone ac.
 Cyproterone ac.
 MedroxyPg ac. MPA
 Megestrol ac.
 Medrogestone



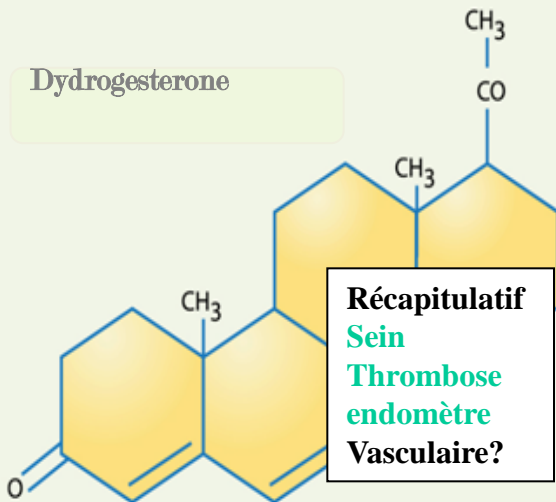
Récapitulatif
 Sein
 Thrombose
 endomètre
 Vasculaire
 pour le MPA

19 nor-testosterone derivatives



**Non utilisés
 en ménopause**

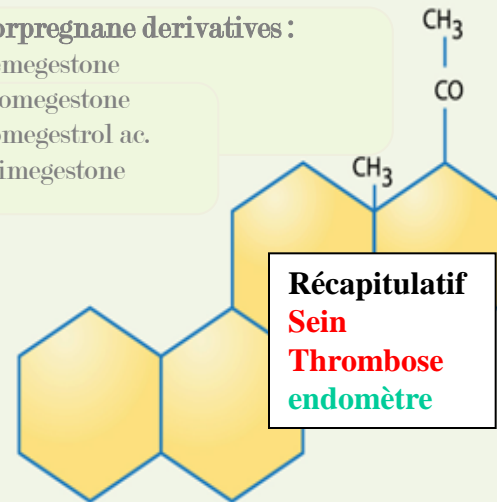
Dydrogesterone



Récapitulatif
 Sein
 Thrombose
 endomètre
 Vasculaire?

Norpregnane derivatives :

Demegestone
 Promegestone
 Nomegestrol ac.
 Trimegestone



Récapitulatif
 Sein
 Thrombose
 endomètre

1st generation :
 Norethisterone/NETA
 Ethynodiol diacetate
 Lynestrenol
 2nd generation :
 Norgestrel
 Norgestrienone
 3rd generation :
 Desogestrel
 Gestodene
 Norgestimate
 Dienogest

IV) Hygiène de vie : activité (3)

- 30 min
- Trois fois par semaine
- « En charge »
- Réduction pondérale , risque vasculaire, risque osseux

IV) Hygiène de vie : diététique (4)



- Calories, alcool,
- Hydrates de carbone
- Lipides
- Calcium

IV) Hygiène de vie: diététique (5)



GRILLE D'ESTIMATION DE L'APPORT QUOTIDIEN EN CALCIUM (valeur approximative)

Hier, vous avez mangé du, des...

	NON				
lait	Points	0	verre(125ml) 1	1 bol (250 ml) 3	2 bols (500 ml) 5
yaourt	Points	0	1/2 yaourt 1	1 2	2 4
fromage blanc	Points	0	100g (3 c � soupe) 1	200g 2	400g 4
camembert	Points	0	30g 1	60g 1,5	
petit suisse	Points	0	1 0,5	2 1	4 2
gruyère	Points	0	20g (râpé) 2	40g 4	60g 6
crème de gruyère	Points	0	1 portion 1,5	2 portions 3	

(Source : Pr Jeandel, document personnel)

La somme des points donne un total

Un total de 1 équivaut à environ 100 mg de calcium

Un total de 5 équivaut à 500 mg de calcium

Un total de 12 équivaut à 1200 mg de calcium

IV) Hygiène de vie : diététique-calcium (6)

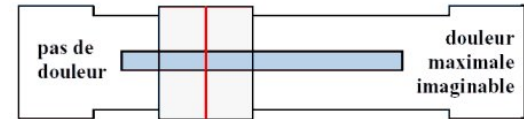
Les nouveaux ANC		
Catégories	En 1982 ^(*) Calcium en mg	En 2000 ^(*) Calcium en mg
Enfants de 1 à 3 ans	600	500
Enfants de 4 à 6 ans	700	700
Enfants de 7 à 9 ans	700	900
Enfants de 10 à 12 ans	1000	1000
Adolescents de 13 à 15 ans	1200	1200
Adolescentes de 13 à 15 ans	1200	1200
Adolescents de 16 à 19 ans	1200	1200
Adolescentes de 16 à 19 ans	1200	1200
Hommes adultes	900	900
Femmes adultes	900	900
Femmes enceintes	1200	1000
Femmes allaitant	1200	1000
Personnes âgées	1200	1200

IV) Hygiène de vie : tabac (7)

- Stratégie adaptée de sevrage (questionnaire, mesure du CO...)
- Aide au sevrage (consultation anti tabac)

IV) Evaluation d'une femme ménopausée (8)

- Interrogatoire :
 - symptômes
 - FDR : sein, cardiovasculaire, os
- Examen clinique
 - Poids, taille, BMI, variation pondérale, TA
 - examen gynécologique, mammaire + frottis
- Mammographie bilatérale
- Bilan métabolique et osseux:
 - glycémie à jeun (et bilan si anomalie)
 - bilan lipidique :EAL (idem)
 - Calcémie albuminémie Vit D \pm TSH
 - Ostéodensitométrie si FDR ostéoporose (cf dia)



IV) Traitement des bouffées de chaleur (9)

Mesures hygi nodi t tiques ( pices etc)
Dépister hyperthyroide diabète HTA....

Veralipride Agr al® retiré du commerce

THS env 80% efficacité

Beta alanine (Abuf ne®)
clonidine (Catapressan®) env 40-50% efficacité
venlafaxine (Effexor ®) (hors AMM)
ousertaline (Zoloft®)
gabapentine (Neurontin®)

Placebo env 20-30% efficacité

IV) Estrogènes : *Contre-indications absolues (10)*

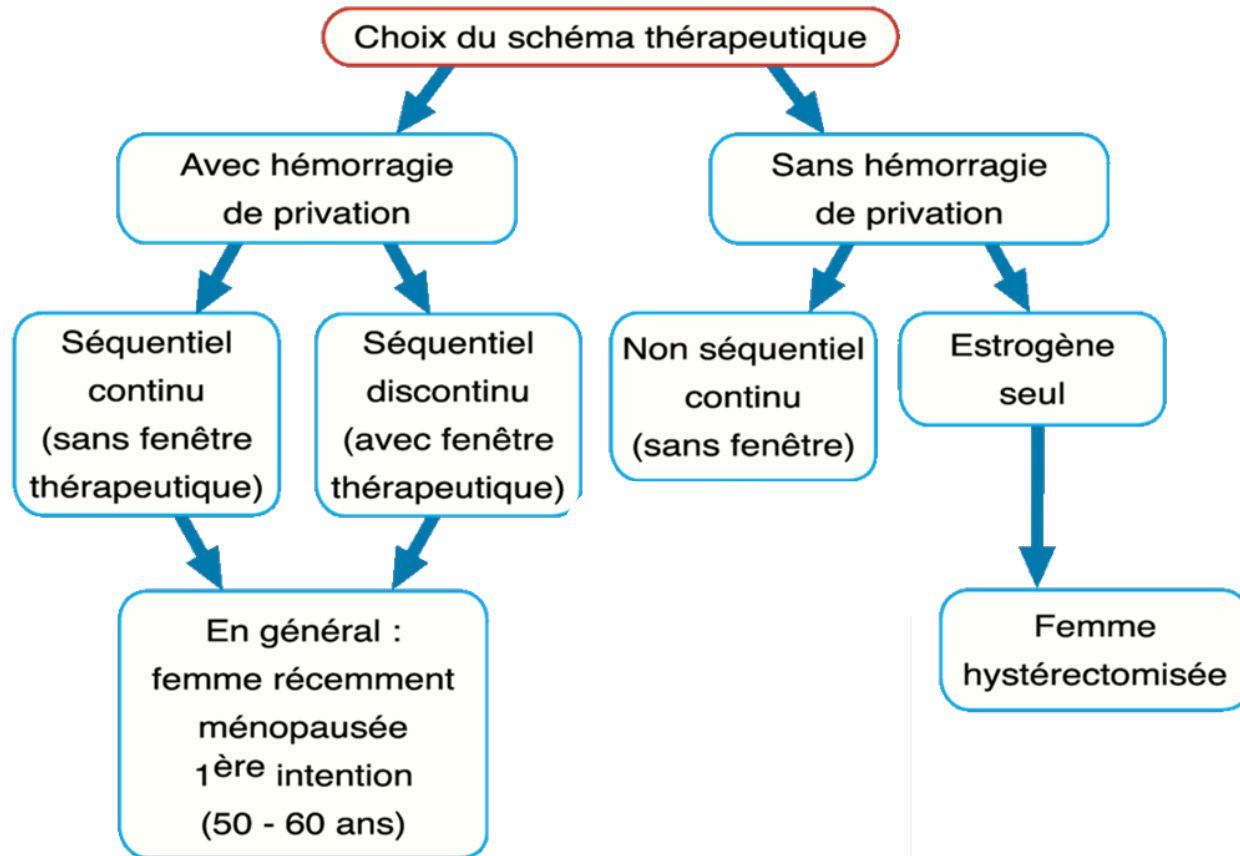
- Accidents thrombo-emboliques veineux en évolution
- Accidents thrombotiques artériels en évolution
- Cancer du sein et de l'utérus
- Hémorragies génitales non diagnostiquées
- Atteintes hépatiques sévères

IV) Indications et règles générales de conduite du THS (11)

- **Femme symptomatique**
- Bilan initial
 - retentissement
 - recherche de CI
 - terrain cardiovasculaire, osseux, mammaire adapté au terrain
- Nécessité de moduler les doses (« dose minimale efficace »)
- Information de la femme, collaboration « décision partagée »
- Réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque
- « Durée minimale nécessaire » selon HAS (en général limiter à 5 ans)



IV) Comment choisir un THS?(12)



IV) Combien de temps traiter ? (13)

- Bénéfices osseux : 7 à 10 ans
- Cancer du sein risque significatif au-delà de 5 ans, perdre 5 ans après l'arrêt.
- **Recommandations « durée minimale nécessaire »**
- Bénéfices s'effacent dans les 5 ans suivant l'arrêt
- Réévaluer chaque année rapport bénéfice risque
- Patiente informée régulièrement des connaissances
- Collaboration médecin patiente

IV) Comment surveiller un THS ?(14)

	Avant traitement	3 ^e mois	En cours de traitement
Examen clinique	+	+	Tous les 6 à 12 mois
Frottis vaginaux	+	-	Tous les 3 ans en l'absence d'anomalie
Bilan lipidique Glycémie	+	Selon le bilan initial	
Mammographie	+	-	Tous les 2 ans
Densitométrie osseuse	±	-	±
Dosages hormonaux	Inutiles sauf cas particuliers		

IV) Traitement de l'ostéoporose en l'absence d'antécédent de fracture (15)

Faire pratiquer une ostéodensitométrie
(remboursée en cas de facteurs de risque)

T score < -2.5 : débuter traitement pour au moins 4 ans :

De première intention : biphosphonates/ ranélate de strontium

En cas de symptômes d'hypoestrogénie

ou d'intolérance aux autres traitements : THS

Contrôle ostéodensitométrie à l'arrêt du traitement

T score > -2.5 pas de traitement

prévoir contrôle ostéodensitométrie en fonction de l'évolution/apparition des facteurs de risque

IV) Autres traitements : Les SERMs (16)

- Modulateurs sélectifs des récepteurs de l'estradiol (effets estrogéniques ou antiestrogéniques en fonction des tissus)
- Efficacité montrée sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose et sur le profil lipidique, prévention du cancer du sein
- Inefficaces sur les symptômes climatiques, RR thrombose idem THS
- Les principaux produits :
 - raloxifène (Evista[®])

IV) Autres traitements : St ro ides d'Action Sélective (17)

- St ro ide d'action sélective selon les tissus
- Progestatif \Rightarrow transformation :
 - 2 métabolites = activité estrogénique
 - 1 métabolite = effet progestatif et androgénique
- Correction des symptômes liés à la ménopause
- principaux produits : tibolone (Livial[®])
- Sur risque AVC Endomètre Sein: récidive ( tude Liberate)

IV) Autres traitements : Phytoestrogènes (18)

- Lignanes (lin son seigle)
- Hydrolyse :
entérolactone
entérodiol
- isoflavones (soja) :
daidzéine , génistéine ,
glycitérine
- Structure proche des
stéroïdes animaux
- Hydrolyse digestive

Evaluation de la balance risque bénéfice inexistante
Pas d'effet bénéfique démontré sur les bouffées de chaleur
(méta analyse Cochrane database 2007)

IV) Substitution androgénique (19)

- Androgènes ovariens (patch testostérone Intrinsa®) : efficacité sur la libido chez les femmes ovariectomisées
- Androgènes surrénaliens (DHEA) : amélioration de la qualité de vie chez les femmes insuffisantes surrénaliennes
- Balance bénéfique risque globalement peu ou pas évaluée

Points essentiels

- Prise en charge globale de la ménopause
- Court terme = confort de vie (carence estrogénique)
- Long terme = santé publique (complications osseuses et cardiovasculaires)
- THS réservé aux femmes symptomatiques (en « début » de ménopause), intérêt du traitement à réévaluer annuellement (vs risque cancer du sein, vasculaire)
- Collaboration avec la femme, information actualisée

Recommandations professionnelles sur la prise en charge globale de la ménopause*

[lire les recommandations de l'HAS sur
le THS](#)

[lire les recommandations de l'HAS sur
le traitement de l'ostéoporse](#)

[lire les recommandations de l'afssaps
sur le risque cardiovasculaire](#)

(*Ouverture des liens hypertexte : clic droit)