LA PÉRIMÉNOPAUSE

Dr Bruyneel Aude
Assistante spécialiste en gynécologie médicale
DESC de médecine de la reproduction

FMC Médecine Générale
10/02/2015

D'après Dr G. Robin

Centre Hospitalier de Tourcoing

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Introduction

- Période complexe de la vie génitale
- Période charnière difficile à vivre, déstabilisante
- Valse de symptômes très variables, +-invalidants selon les patientes
- Période de réveils de pathologies gynécologiques oestrogéno-dépendantes
- Risque de grossesse faible mais…possible…

Définition

- Etat transitoire chez la femme de 40 à 50 ans
- Eteinte progressive de la fonction exocrine de l'ovaire (raréfaction des ovulations précédant leur disparition totale)
- Persistance incomplète et dissociée sa fonction endocrine.

- *OMS: « Période débutant lorsqu'apparaissent les 1ers signes cliniques et/ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année au moins après les dernières règles »*

Définition, Epidémiologie

- **Age médian:** 45.5 ans
- **Durée moyenne:** 3.8 ans mais écarts++
- Très grande **variabilité interindividuelle** (âge, durée, intensité…) Ethnie et IMC++

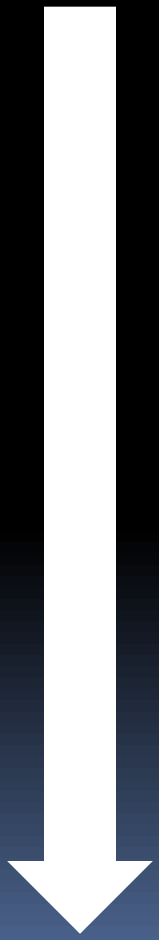
Tableau I. Définition des différents stades de l'activité des ovaires au cours de la vie d'une femme (d'après [1])

Stades	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologie	Années de reproduction			Transition ménopausique			Post-ménopausique	
	Précoce	Mature	Tardive	Précoce	Tardive		Précoce	Tardive
				Périménopause				
Durée du stade	Variable			Variable		1 an	4 ans	Variable
Cycles menstruels	Variables		Réguliers	Variables courts	Variables longs	Aménorrhée	Aucun	
Hormones	FSH normale		↑ FSH	↑ FSH			↑↑ FSH	
						Fin des menstruations		

auteur

Le vieillissement ovarien 4 phases:

- **BAISSE DE LA FÉCONDITÉ** (infra-clinique)
- **LA PÉRIMÉNOPAUSE PRÉCOCE**
  (cycles réguliers, symptômes d'insuffisance lutéale)
- **LA PÉRIMÉNOPAUSE TARDIVE**
  (insuffisance ovarienne intermittente)
- **LA MENOPAUSE**



Physiopathologie

- <u>2 périodes successives à distinguer:</u>

  1. Cycles réguliers puis courts + signes d'hyper-oestrogénie

  2. Irrégularités menstruelles + alternance de signes d'hyper-oestrogénie et d'hypo-oestrogénie

- **Grande variabilité inter-individuelle** dans la durée et l'importance des signes cliniques pour chacune de ces 2 périodes

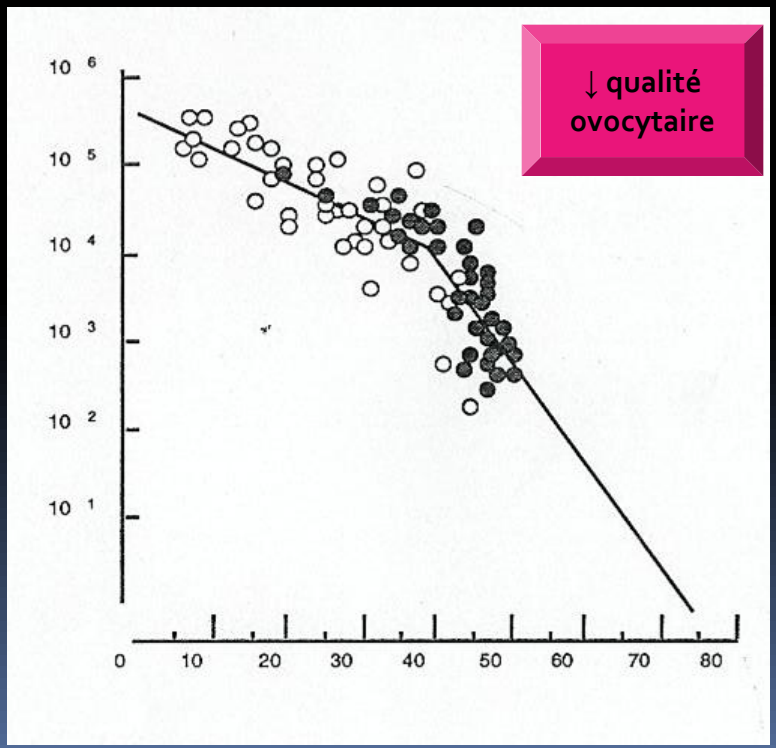
Physiopathologie: 1ere période

Diminution quantitative du stock folliculaire ovarien

⬇

Altération des phénomènes de recrutements et de dominances folliculaires

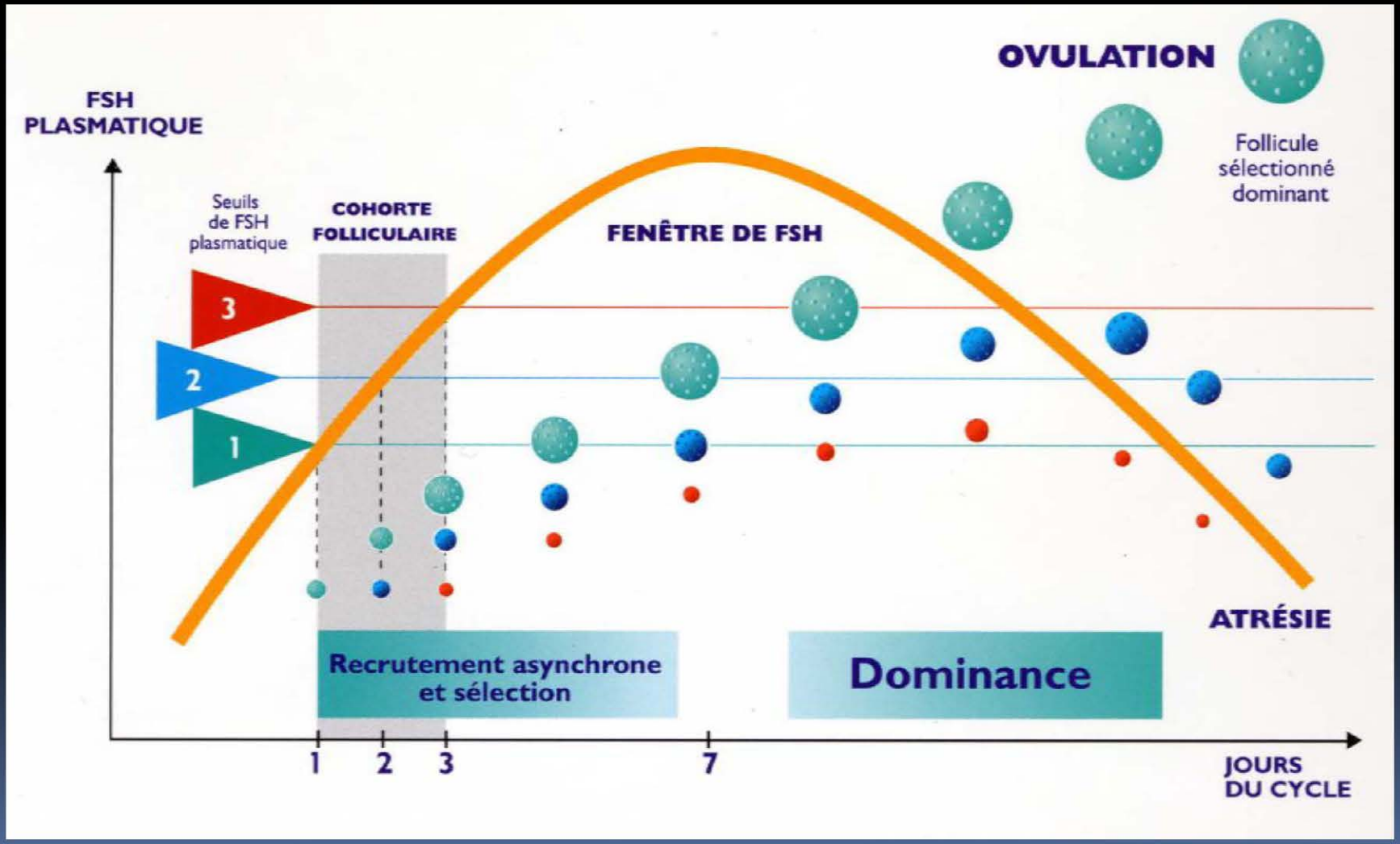
Log N Follicules



Relation entre l'âge et le nombre de follicules. *(Gougeon et al., 1994)*

Âge (années)

Elévation du pic intercyclique de FSH:



1ere conséquence: Maturation folliculaire accélérée

↓ du stock folliculaire ➔ ↓ inhibine B ➔ ↑ FSH

⬇

Maturation folliculaire accélérée et exagérée

⬇

Raccourcissement de la phase folliculaire

Phase lutéale normale

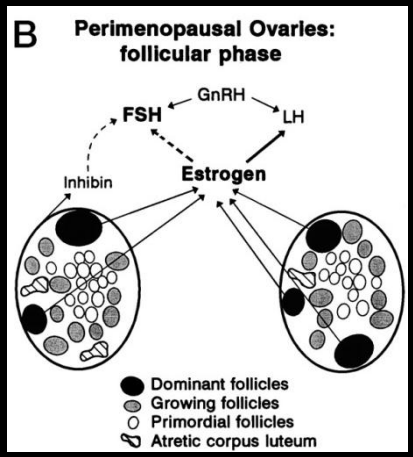
⬇

Kystes fonctionnels

2ème conséquence: Hyperoestrogénie

- Hyperoestrogénie due à:
  - Hyperstimulation endogène (maturation multifolliculaires)

SYNDROME PREMENSTRUEL



- Puis raccourcissement phase lutéale➔ Corps jaunes « inadéquats », baisse de la progestérone

  ➔ Insuffisance lutéale qui augmente le climat d'hyper-oestrogénie

Période 1: Syndrome prémenstruel

- Signes d'hyper-oestrogénie = syndrome prémenstruel
  - Mastodynies
  - Pesanteurs pelviennes
  - Prise de poids
  - Troubles neuro-végétatifs variés
  - Recrudescence de céphalées migraineuses
  - Troubles anxieux voire dépressifs (DSM-IV)

- Phase d'aggravation des pathologies oestrogénodépendantes:
  - Hyperplasie endométriale simple, endométriose, adénomyose, myomes, mastopathies bénignes, migraines…

Période 2: Irrégularités menstruelles + alternance signes hypo et hyperoestrogénie

- ↑Phénomène de résistance à la FSH → ↑↑ FSH

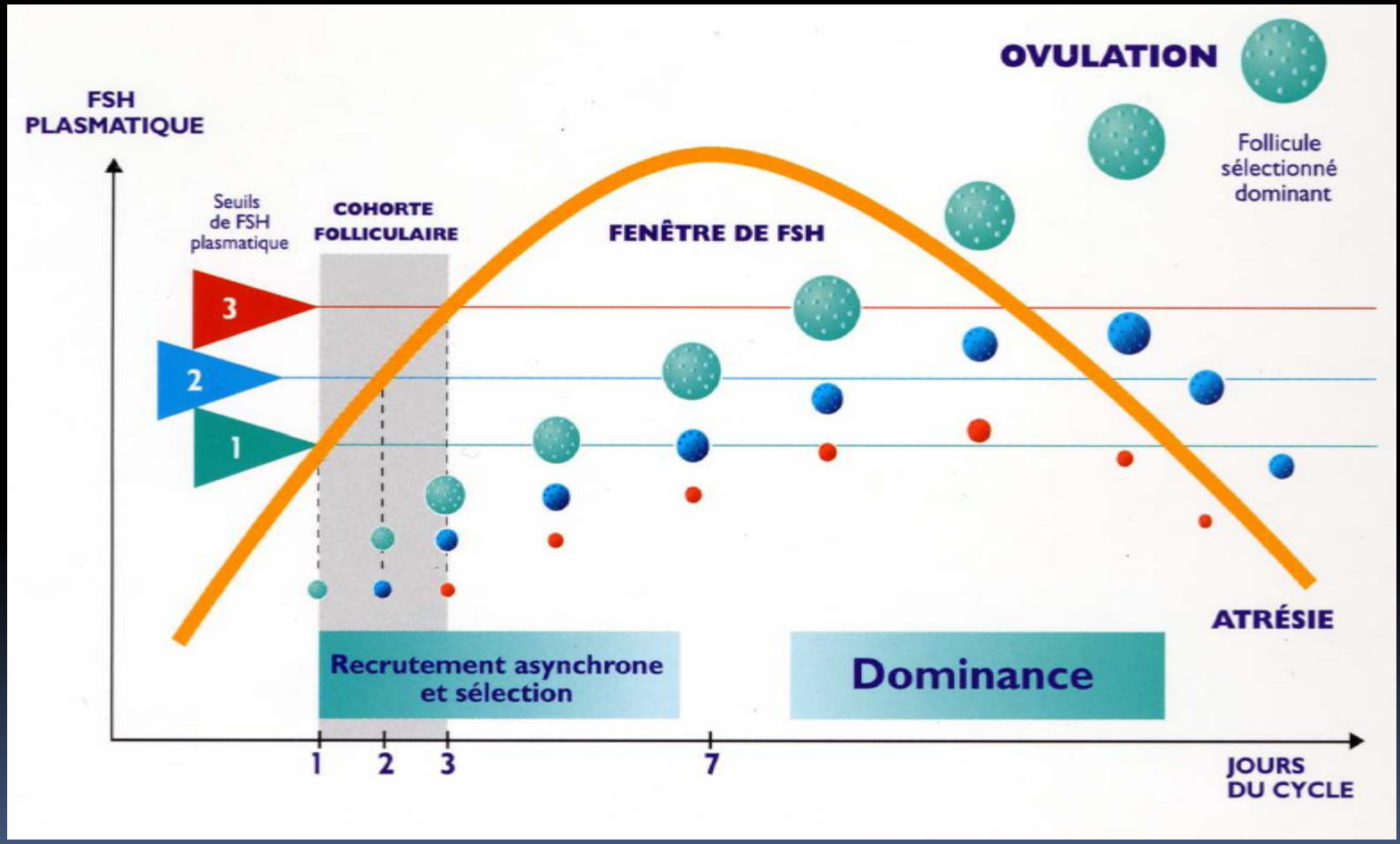
  …mais variabilité entre les follicules…

  - Si résistance importante → anovulation →signes d'hypo-oestrogénie

  - Si résistance partielle → hyperstimulation endogène des ovaires +/- dysovulation → signes d'hyper-oestrogénie

- COMPLEXITE++ de tous ces symptômes, en apparence contradictoires , à gérer pour les femmes!!

Phénomène de résistance à la FSH



Hypofonctionnement ovarien

- Signes d'hypo-oestrogénie = syndrome climatérique
  - Bouffées vaso-motrices
  - Sécheresse vaginale
  - Troubles de l'humeur (fluctuations +++)
  - Troubles du sommeil
  - Diminution de la libido
  - Troubles génito-urinaires
  - Déminéralisation osseuse
  - Dégradation de la fonction respiratoires chez asthmatiques, BPCO…

Diagnostic

- **Clinique ++++++++++++++++**

- Dosages hormonaux
  - E2 et FSH : trop de variations!!
  - AMH :
    - marqueur de la réserve ovarienne (situations douteuses…)
    - chute précéderait de 5 ans l'arrêt des menstruations

- Echographie
  - Nécessaire en cas de signes fonctionnels gynécologiques évoquant une pathologie organique associée
  - Non spécifique (le comptage folliculaire…)

Risque de grossesse?

- OUI!… même si période de déclin franc de la fertilité
- Si cycles raccourcis MAIS réguliers : 93% de cycles ovulatoires!

- Grossesses à risque
  - Anomalies chromosomiques, pathologies vasculo-placentaires, diabète gestationnel, FCS précoces, MFIU, MAP…
  - Augmentation du risque de grossesse gémellaire dizygote (secondaire au processus de maturation multifolliculaire intermittent)

Fertilité et Périménopause

- Le risque annuel de grossesse est de :

- 10 %/cycle pour les femmes de 40 à 45 ans
- 2 à 3 %/cycle pour les femmes de 45 à 49 ans

- De 45 à 50 ans, même après une aménorrhée de un an, la probabilité de cycles ovulatoires est de 10 %

Periménopause et IVG…

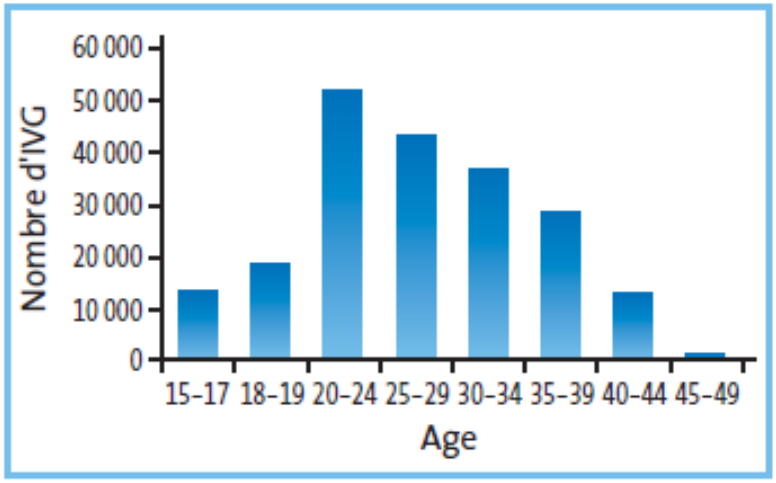


Fig. 1 : Nombre d'IVG en France en 2006 en fonction de l'âge (source Dress).

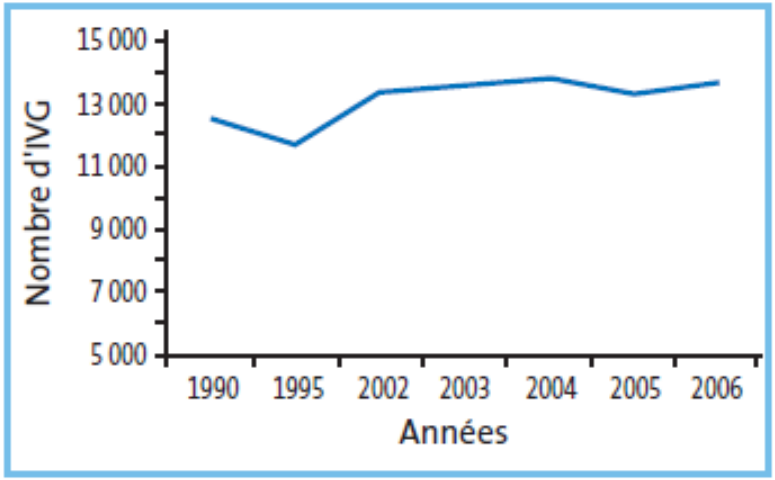


Fig. 2 : Evolution du nombre dIVG en France de 1990 à 2006 pour les femmes âgées de 40-49 ans.

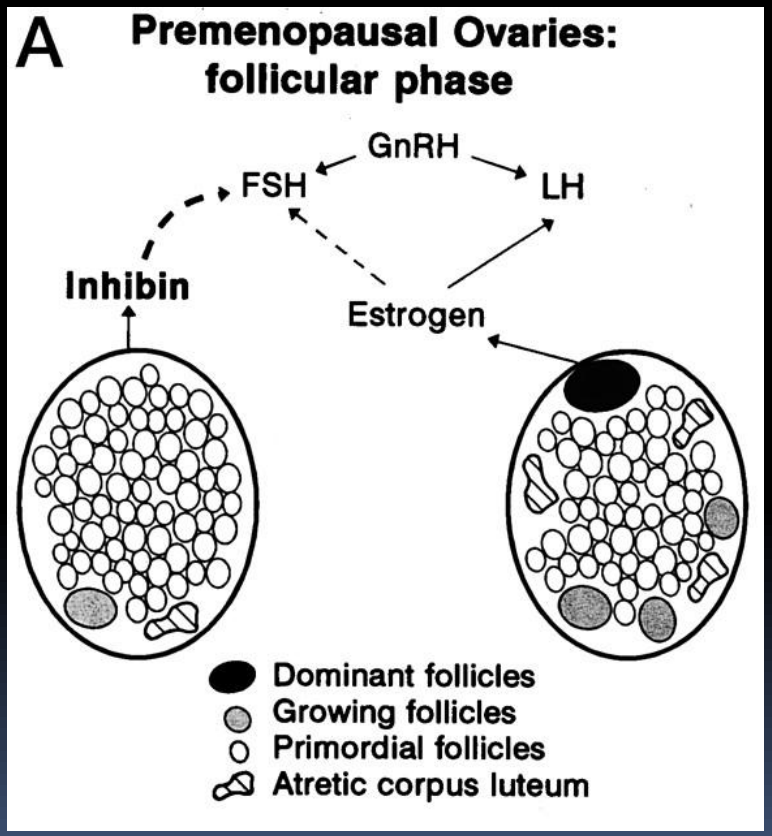
D'après Maitrot-Mantelet et Plu-bureau, Réal en GO 2010

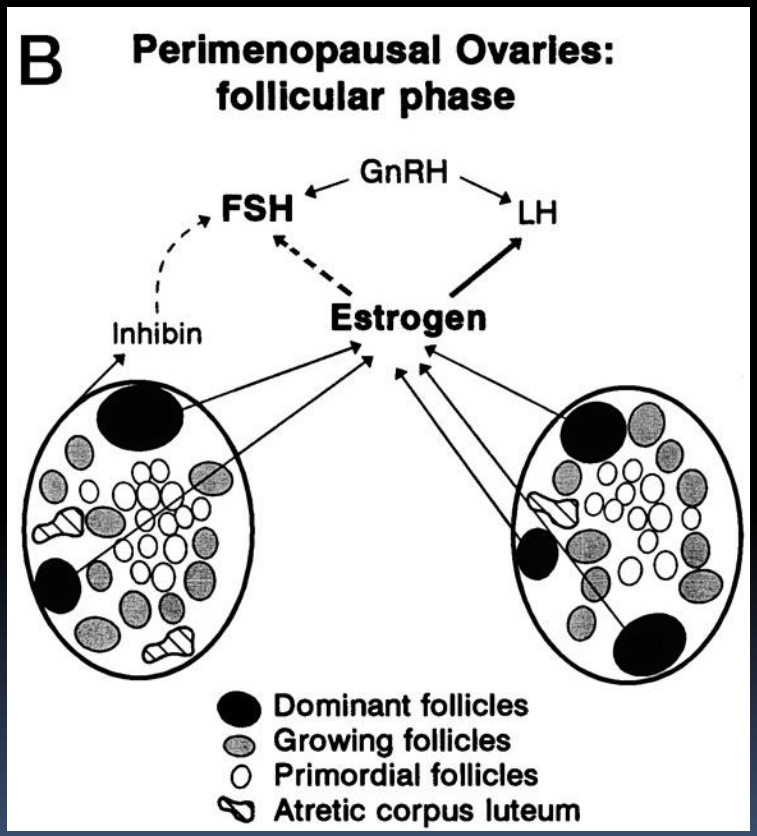
Insee 2007:

13 016 femmes entre 40 et 44 ans

1280 femmes de plus de 45 ans

Risque augmenté de grossesse gémellaire dizygote:
Maturation multifolliculaire





Prior JC, Endocrine Rev 1998

Prise en charge

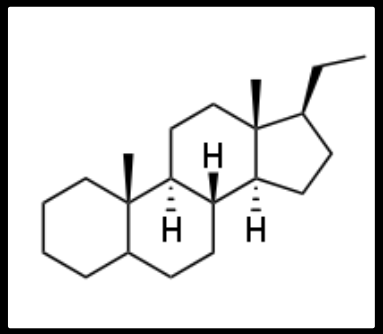
- Prise en compte du terrain métabolique
- Prise en compte des contre-indications des traitements hormonaux
- Prise en compte des pathologies oestrogéno-dépendantes associées
- Contraception efficace++

Critères « the » traitement hormonal idéal de la périménopause

- Contraceptif
- Anti-gonadotrope
- Estrogénique
- Métaboliquement neutre

Thérapeutiques hormonales

- MACROPROGESTATIFS➔ Prégnane et Norprégnane



  - **10 jours/28 (J16-J25) :**
    - correction de l'insuffisance lutéale
    - non contraceptif
    - possibilité d'utiliser le duphaston®
    - Peu être ↑ à 15 j si hyperoestrogénie

  - **20-21 jours/28 (J5-J24) :**
    - Effet contraceptif car schéma antigonadotrope
    - Pas d'AMM en contraception

Classification		Spécialité	Dosage(s)	Posologie
Dérivé de la progestérone	Dydrogestérone	Duphaston®	10 mg	1 ou 2/j
Progestatifs prégnanes	Acétate de Chlormadinone	Lutéran®	2 mg 5 mg 10 mg	1/jour
	Acétate de Cyprotérone	Androcur®	50 mg	1/jour
	Médrogestone	Colprone®	5 mg	1/jour
Progestatifs norprégnanes	Acétate de Nomégestrol	Lutényl®	3,75 mg 5 mg	1/jour
	Promegestone	Surgestone®	0,125 mg 0,25 mg 0,5 mg	1/jour

Traitement hormonal

- Le traitement Freinage substitution (TFS)
- Particulièrement indiqué pendant la période charnière

  - Macroprogestatif antigonadotrope : 20 jours/28
  - Œstrogène naturel (per os ou) **percutané** : 10 à20 jours/28 (augmentation au fur et a mesure qu'on s'approche de la ménopause)

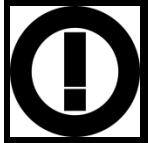
  - Indications :
    - Si alternance de signes d'hyper- et d'hypo-oestrogénie
    - Déjà macroprogestatifs …et apparition de signes d'hypo-oestrogénie

  - Bonne tolérance clinique et métabolique même si peu d'étude …

Traitement hormonal

- Les pilules oestroprogestatives

Respect scrupuleux des CI métaboliques et vasculaires+++



AFSAPPS: Nécessité de réévaluer « l'adéquation de cette méthode contraceptive » à partir de 35-40 ans

- Privilégier les pilules
  1. Soit minidosées contenant 15 à 20 µg d'EE
     - *2ème génération en 1ère intention si primo-prescription*
  2. Soit celles contenant un œstrogène naturel

- Quelques études sur Drospirénone et SPM…??

Contre-indications absolues aux oestroprogestatifs chez la femme de plus de 40 ans

- **Antécédent personnel de pathologie thrombo-embolique**
- **Thrombophilie acquise ou constitutionnelle**
- **Antécédent familial de pathologie TE au 1er degré**
  n'ayant pas donné lieu à un avis et à un bilan d'hémostase
- **HTA traitée ou non**
- **Antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral**
- **Antécédent personnel de pathologie coronarienne**
- **Tabagisme ≥ 10-15 cigarettes/jour**
- **Diabète avec ou sans complications vasculaires**
- **Antécédent personnel de cancer du sein**
- **Migraine (à fortiori si il y a des auras)**
- **Hépatopathies sévères**
- **Maladies oestrogéno-dépendantes (lupus, otospongiose…)**

Traitement hormonal

- En France, d'après recommandations HAS 2004 :
  - Réévaluation de la prescription des OP après 35 ans +++
  - Les OP sont contre-indiqués s'il existe un autre FDR cardio-vasculaire associé chez une femme de plus de 35 ans : obésité, HTA, diabète, dyslipidémie, migraine, tabagisme…

Risque thromboembolique et COP

Age	Incidence de TVP[1] chez les non utilisatrices de CO[3]	Risque relatif[2] (IC 95 %)	Incidence de TVP chez les utilisatrices de CO[3]
< 30 ans	1,2	3,1 (2,2-4,6)	3,7
30-40 ans	2,0	5,0 (3,8-6,5)	10,0
40-50 ans	2,3	5,8 (4,6-7,3)	13,3

1 TVP : thrombose veineuse profonde. 2 Risque relatif de thrombose veineuse associé à l'utilisation d'une contraception combinée estroprogestative 3. Pour 10 000 femmes années.

Tableau I : Incidence des thromboses veineuses en fonction de l'âge (d'après [7]).

D'après Maitrot-Mantelet et Plu-bureau, Réalités en GO 2010

Risque cardiovasculaire

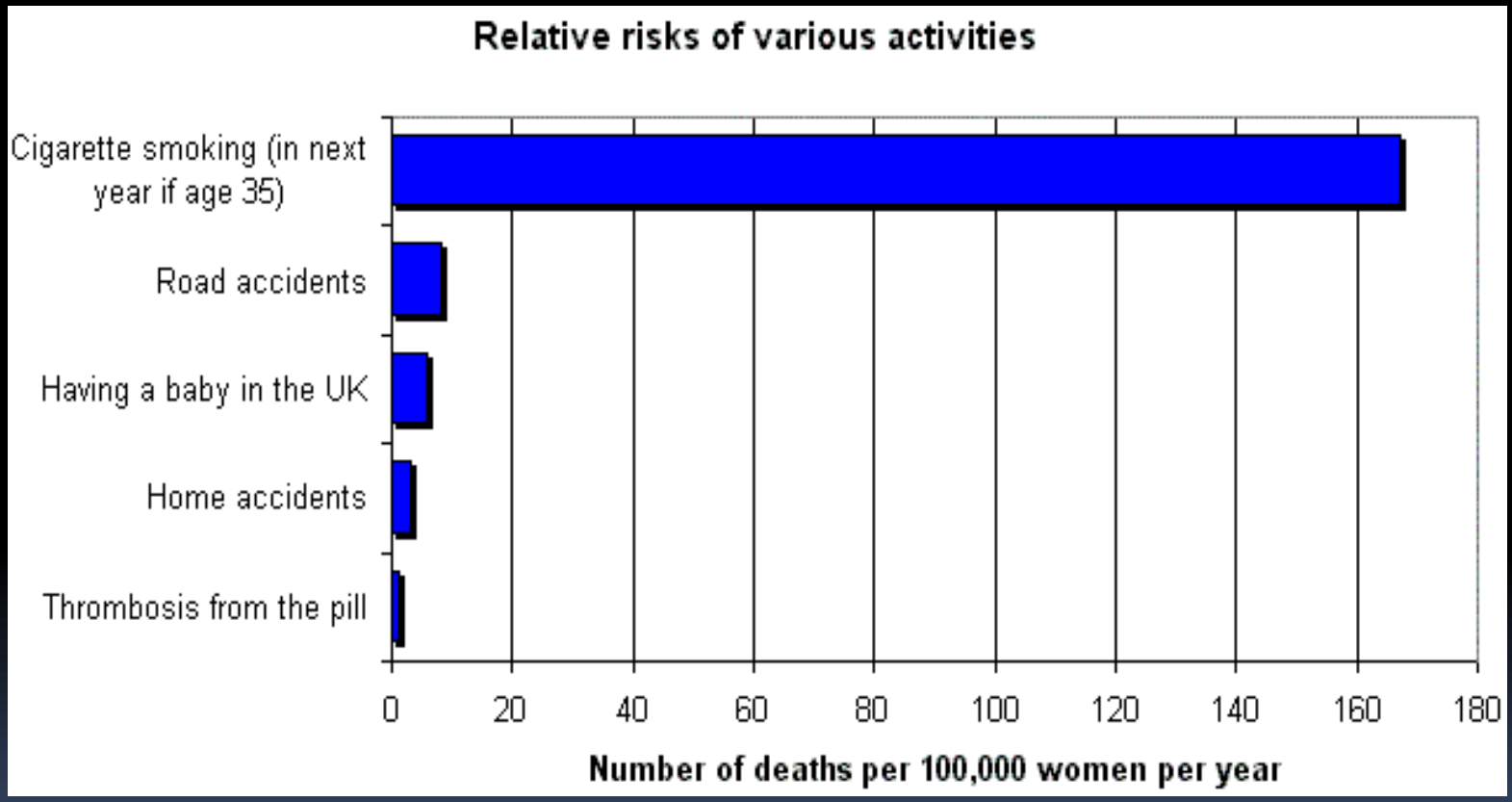
Pathologies	Contraception estroprogestative	Contraception progestative
Evénements thrombo-emboliques veineux	5,8 (4,6-7,3) [1]	0,59 (0,33-1,04) [2] 1,10 (0,35-3,41) [3]
Infarctus du myocarde	1,84 (1,38-2,44) [4]	0,78 (0,20-3,13) [5]
Accident vasculaire cérébral	2,12 (1,56-2,86) [4]	1,12 (0,85-1,47) [6]

Sources :
1. LIDEGAARD *et al. BMJ,* 2009.
2. LIDEGAARD *et al. BMJ,* 2009 (contraception microprogestative).
3. LIDEGAARD *et al. BMJ,* 2009 (contraception par dispositif intra-utérin au lévonorgestrel).
4. BAILLARGEON *et al. JCEM,* 2005.
5. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception,* 1998.
6. CHAKHTOURA Z *et al. Stroke,* 2009.

TABLEAU II : Risque vasculaire en fonction du type de contraception hormonale.

D'après Maitrot-Mantelet et Plu-bureau, Réalités en GO 2010

Risques relatifs



Registre mortalité UK

Traitement hormonal

- Le DIU au lévonorgestrel:
  - A proposer en cas de ménométrotrorragies périménopausiques
  - Posé après avoir fait le bilan étiologique
  - Particulièrement efficace en cas d'hyperplasie endométriale simple (fonctionnelle), adénomyose, endométriose…
  - Possibilité de prescrire une séquence d'E2 naturels per os ou percutanée pendant 10 à 20 jours/mois si hypo-oestrogénie

Traitement non hormonal en pratique…

- **BVM:**
  - Mesures hygiéno-diététiques (limiter tabac, café, alcool)
  - β-alanine (Abufène) efficacité +-
  - IRSNA (Effexor 37.5 LP le soir +- atarax); IRS (Seroplex)
  - Attention Phyto oestrogènes
  - Plutôt Serelys = Vit E, huile de coton

- **Ménométrorragies :**
  - Antifibrinolytiques comme acide tranexamique (Exacyl) après échographie

Traitement non hormonal en pratique

- Sécheresse vaginale:
- Utilisation de gels lubrifiants:
- À base d'eau (Gel Ky, Prémicia, Sensilube, Taido…)
- Plus élaborés (Replens, Monasens)
- Oestrogènes à action locales (Colpotrophine, trophigil, Physiogyne)

Traitement non hormonal

- **Contraceptions non hormonales:**
  - DIU cuivre:
    - Attention au risque de majorer dysménorrhée ou ménorragies ➔ proposer acide tranexamique +/- AINS
  - Association spermicides + contraception mécaniques
  - Stérilisation tubaire/Méthode Essure peu iatrogène

Quand passer de la contraception (ou TFS) au THS???

- Diagnostic de ménopause impossible car cycles réguliers artificiels
- 2 solutions:

➔Interruption du traitement (+ contraception mécanique)

et test aux progestatifs pendant 10 jours sur 3 cycles consécutifs= Aménorrhée

(Test au progestatifs= Duphaston 1 à 2cp/j pdt 10jours)

➔Dosage E2, FSH à la fin de la fenêtre thérapeutique

- +- relais THS

Suivi en périménopause

- Clinique +++++

- Bilan pré-thérapeutique
  - Métabolique et autres FDR cardio-vasculaires
  - Mammaire (Mastopathies, mastodynies…)
  - Pelvien (Attention si IMC élevé +métro: penser K endomètre)

- Suivi rapproché pour trouver le traitement le plus adapté

- Si FdR pré-existants→Dépistage Ostéoporose
  Supplémentation Vit D/Ostéodensitométrie /THS

- Puis contrôles 1 à 2 fois par an
  Suivi gynécologique complet, métabolique et tensionnel

Conclusion

- Périménopause = diagnostic clinique
  - Pas de dosages hormonaux
- Ne traiter QUE les femmes symptomatiques
- Traitements hormonaux efficaces mais repérer les femmes à risque métabolique et vasculaire
  - Tenir compte de l'effet « âge »
- Accompagnement des femmes au cours de cette période de vie complexe
  - sur le plan gynécologique
  - mais aussi à titre personnel, professionnel, familial…

Merci de votre attention!

Traitement hormonal substitutif

Schéma cyclique avec règles

- J1 J24/J28

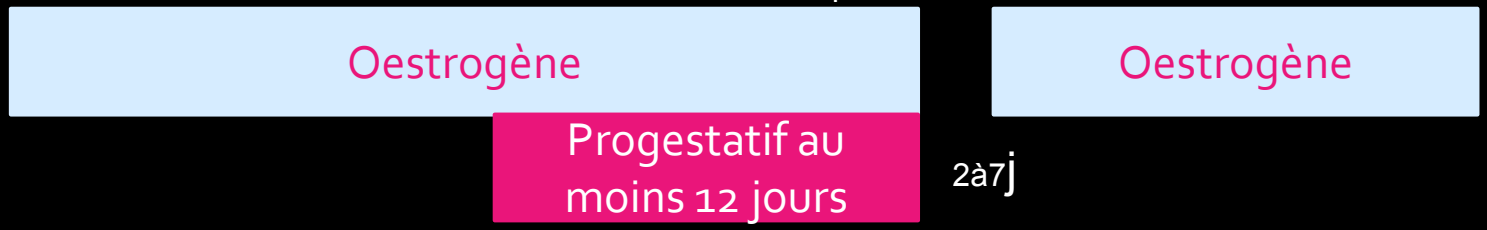


Schéma séquentiel avec règles

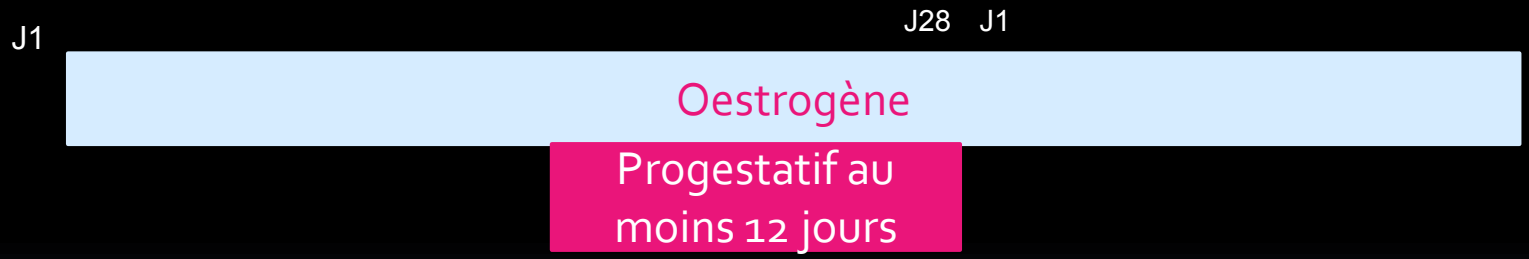
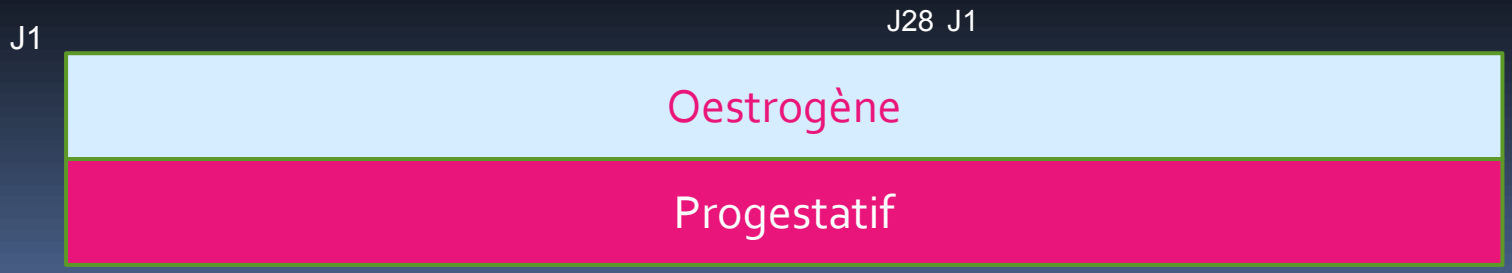


Schéma continu sans règles



Oestrodose ou Estréva 1 à 2 pressions /j/////Utrogestan 200 mg 1 cp/jour

Infertilité Hors FIV au CH de Tourcoing