

La Pérимénopause

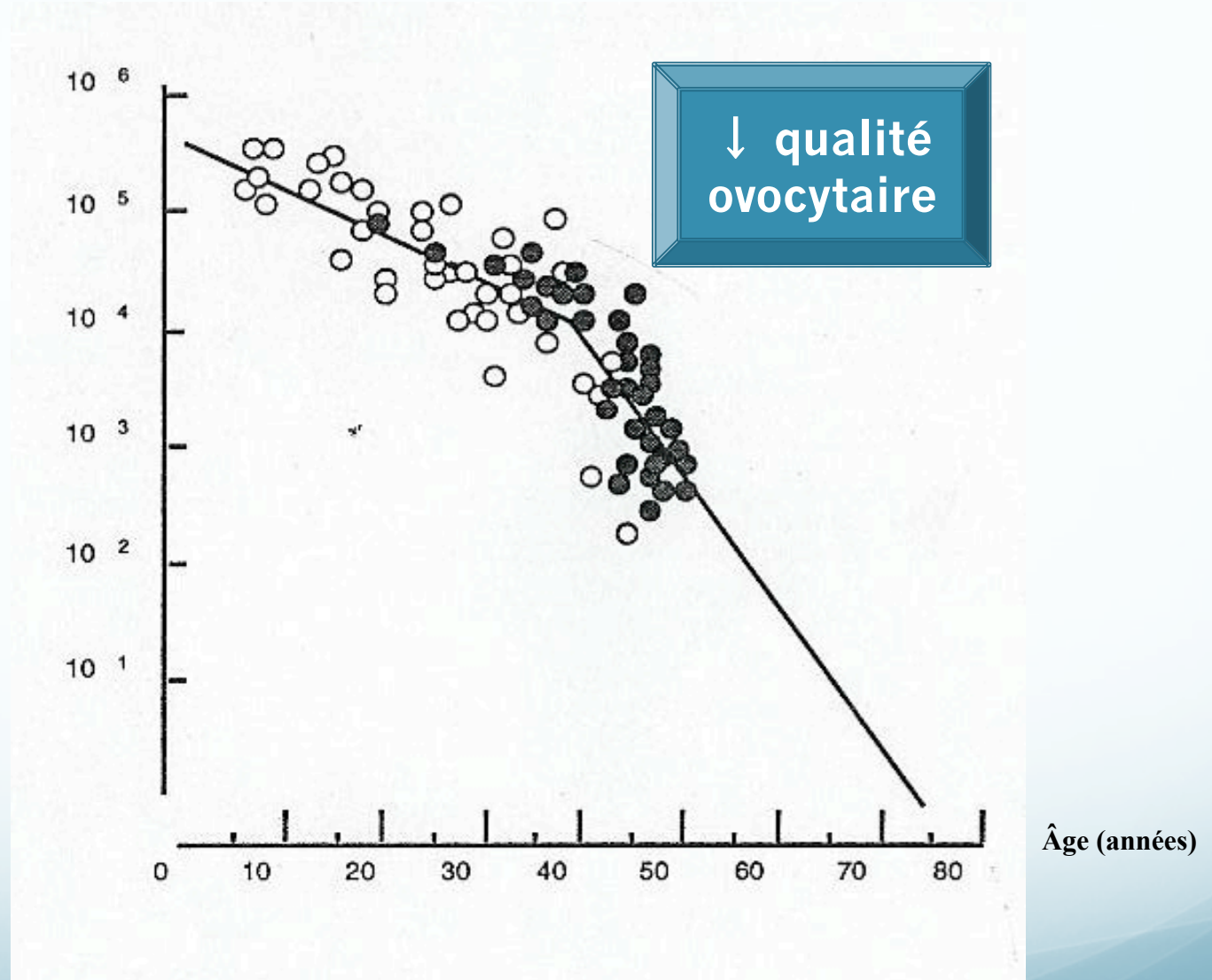
Dr Briole-Ancel et
Dr Girard-Arrivé

LE VIEILLISSEMENT OVARIEN:

4 phases

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

Log N Follicules



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

Problématique cardiovasculaire de l'âge de la femme

- Augmentation avec l'âge de l'incidence :
 - des pathologies thromboemboliques veineuses
 - des pathologies vasculaires artérielles (IDM, AVC)
- Seuil de 35 ans ou 40 ans retenu selon les études épidémiologiques
- En France, d'après recommandations HAS :
 - Réévaluation de la prescription des OP après 35 ans +++
 - Les OP sont contre-indiqués s'il existe après 35 ans un autre FDR cardiovasculaire associé : Obésité, HTA, diabète, dyslipidémie, migraine même sans aura, tabagisme...
- Bilan métabolique annuel après 35 ans chez les femmes sous oestroprogestatifs

Risque artériel et oestroprogestatifs

- Ce risque artériel reste faible en valeur absolue si et seulement si respect des contre-indications :
 - Risque d'accident artériel (AVC, IDM) sous pilule OP est évalué à 1 accident pour 10 000 utilisatrices.
- Le risque artériel des OP dépend surtout de la dose d'éthynilestradiol (*Lidegaard et al. NEJM 2012*)
- Le risque artériel des OP ne dépend pas de la génération du progestatif (*Lidegaard et al. NEJM 2012*)
- Le risque artériel dépend du « terrain »
 - FDR cardio-vasculaires associés ++++


Risque veineux et oestroprogestatifs

BMJ 2013;347:f5298 doi: 10.1136/bmj.f5298 (Published 12 September 2013)

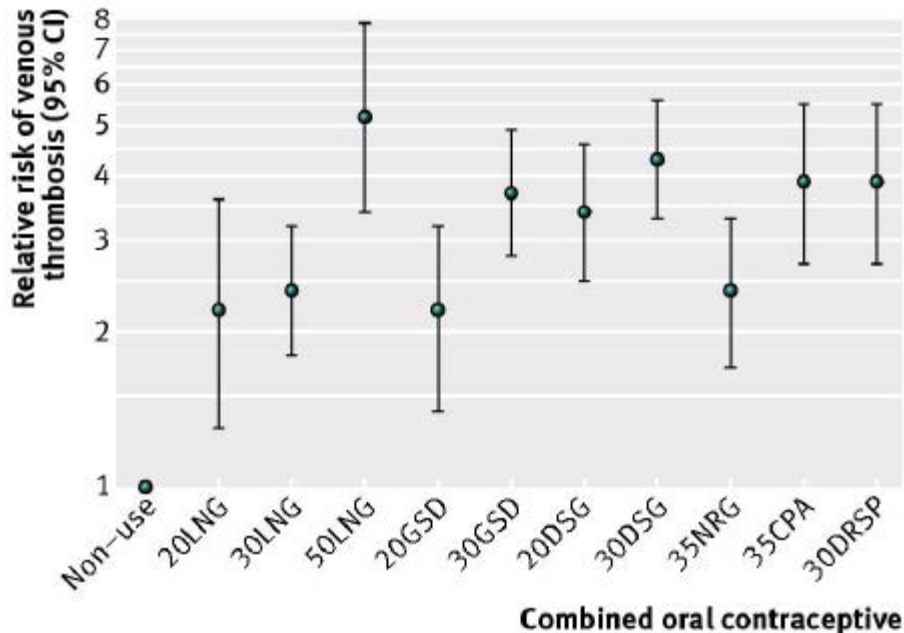
Page 1 of 12

RESEARCH

Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis

 OPEN ACCESS

Bernardine H Stegeman *research associate*^{1,3}, Marcos de Bastos *research fellow*², Frits R Rosendaal *professor of clinical epidemiology*³, A van Hylckama Vlieg *research fellow*¹, Frans M Helmerhorst *professor of clinical epidemiology of fertility*^{2,5}, Theo Stijnen *professor of medical statistics*⁶, Olaf M Dekkers *research fellow*⁷



- Classification du risque thromboembolique veineux par génération hasardeuse...
- Chaque association oestroprogestative présente un risque d'ATEV qui lui est propre et qui dépend à la fois de la dose d'EE et du progestatif associé

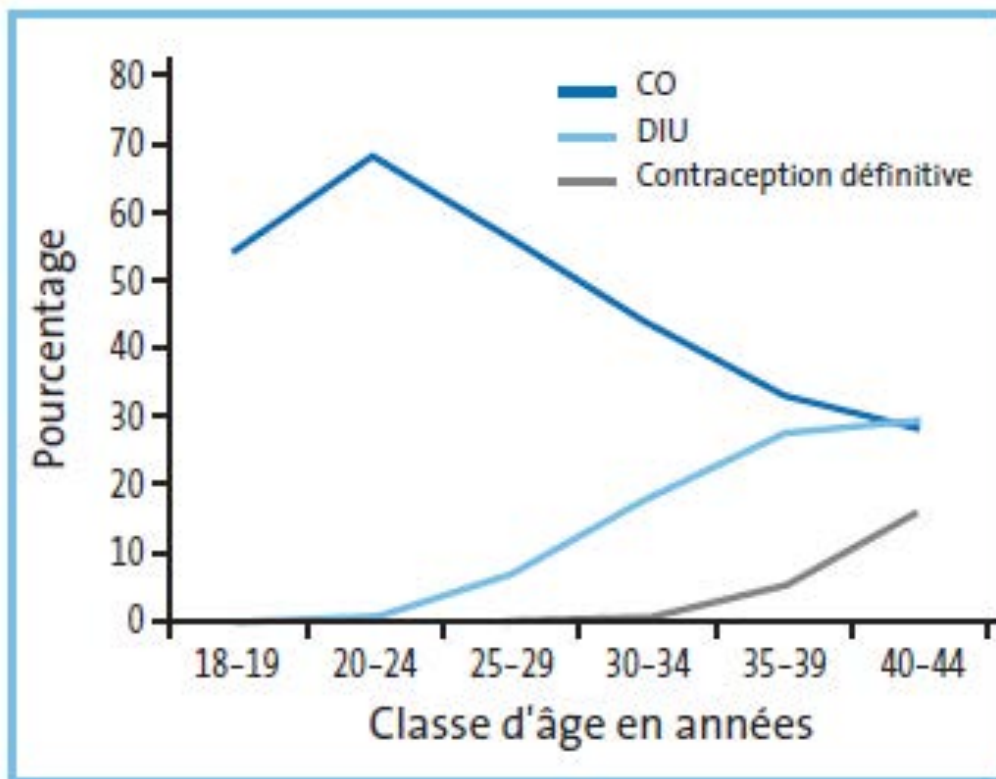


FIG. 3 : Répartition des méthodes contraceptives en fonction de l'âge en France en 2000 (d'après Bajos N et al. *Human Reproduction*, 2003).

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

La périménopause

- Période complexe de la vie génitale
- Cortèges de symptômes d'intensité variable et plus ou moins invalidants
- Hormonologie complexe
- Attention au risque de grossesse...!!!
- Synonyme : transition ménopausique

Définition

- Période de durée variable précédant la ménopause
 - Baisse inéluctable et progressive de la fonction exocrine
 - Fonction endocrine persistante mais incomplète et dissociée

- 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 »

Epidémiologie

- Age médian : 45,5 ans
 - 5% des femmes avant 39 ans
 - 5% des femmes après 51 ans
- Durée moyenne : 3,8 ans
 - Mais écarts très importants
- Grande variabilité inter-individuelle en pratique
 - Âge de survenue, durée, signes cliniques
- Période « charnière » dans la vie des femmes contribuant à accentuer leur déstabilisation face à la périménopause

De la physiopathologie à la clinique...

- 2 périodes successives à distinguer
 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
- Elles correspondent aux différentes phases successives du vieillissement ovarien

1^{ère} phase de la périménopause

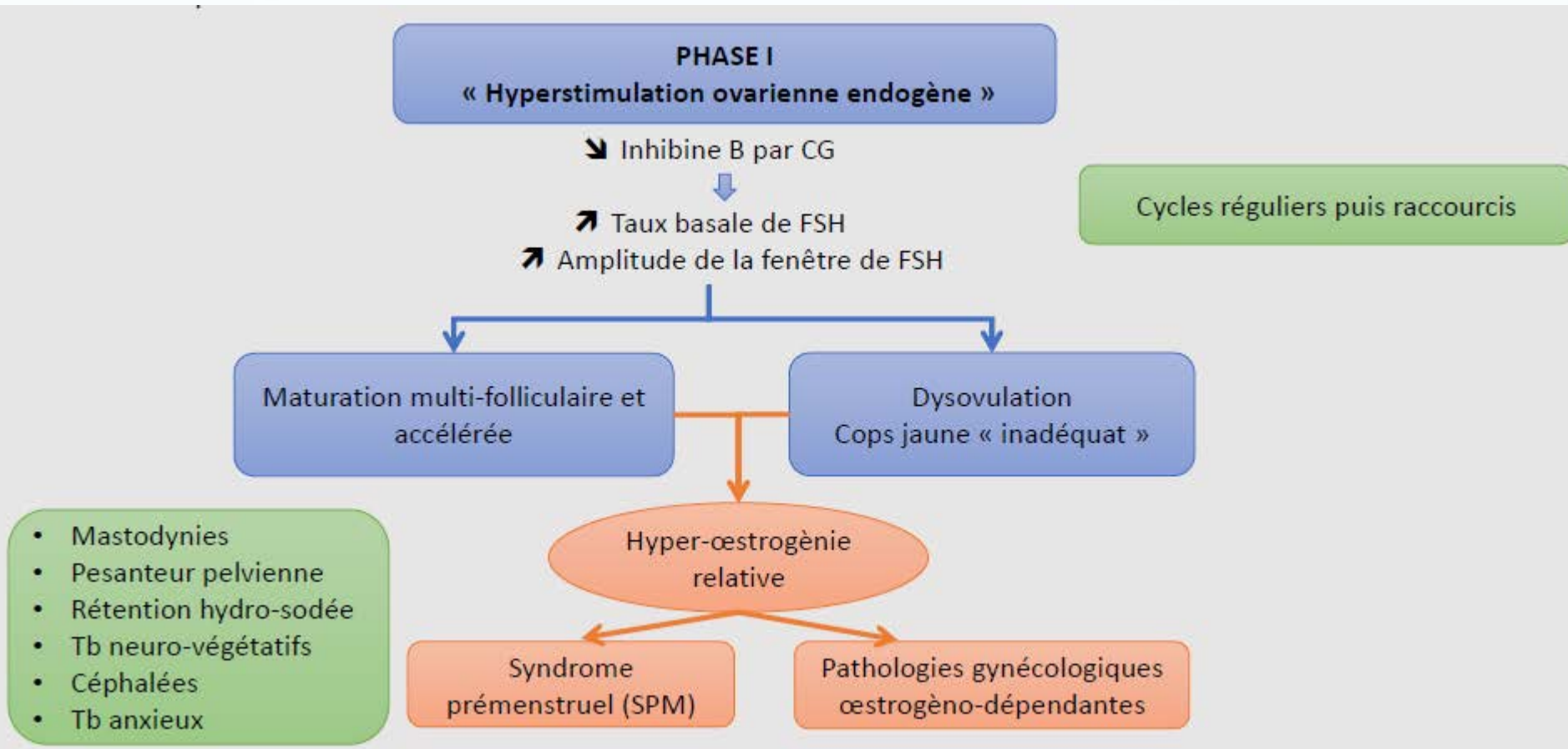


Schéma Dr N. BENDRIS

d'après Robin G, Dewailly D. Mt Med Reprod Gynecol Endocrinol 2008.

Période 1: cycles normaux puis courts + signes d'hyper-oestrogénie

- Signes d'hyper-oestrogénie = syndrome prémenstruel
 - Mastodynies
 - Pesanteurs pelviennes
 - Prise de poids
 - Troubles neuro-végétatifs variés (tb du transits, nausées, asthénie)
 - Recrudescence de céphalées migraineuses
 - Troubles anxieux voire dépressifs (DSM-IV)
- Risque théoriquement augmenté de kystes ovariens fonctionnels
- Phase d'aggravation des pathologies oestrogéno-dépendantes:
 - Hyperplasie endométriale simple, endométriose, adénomyose, myomes, mastopathies bénignes...

2^{nde} phase de la périménopause

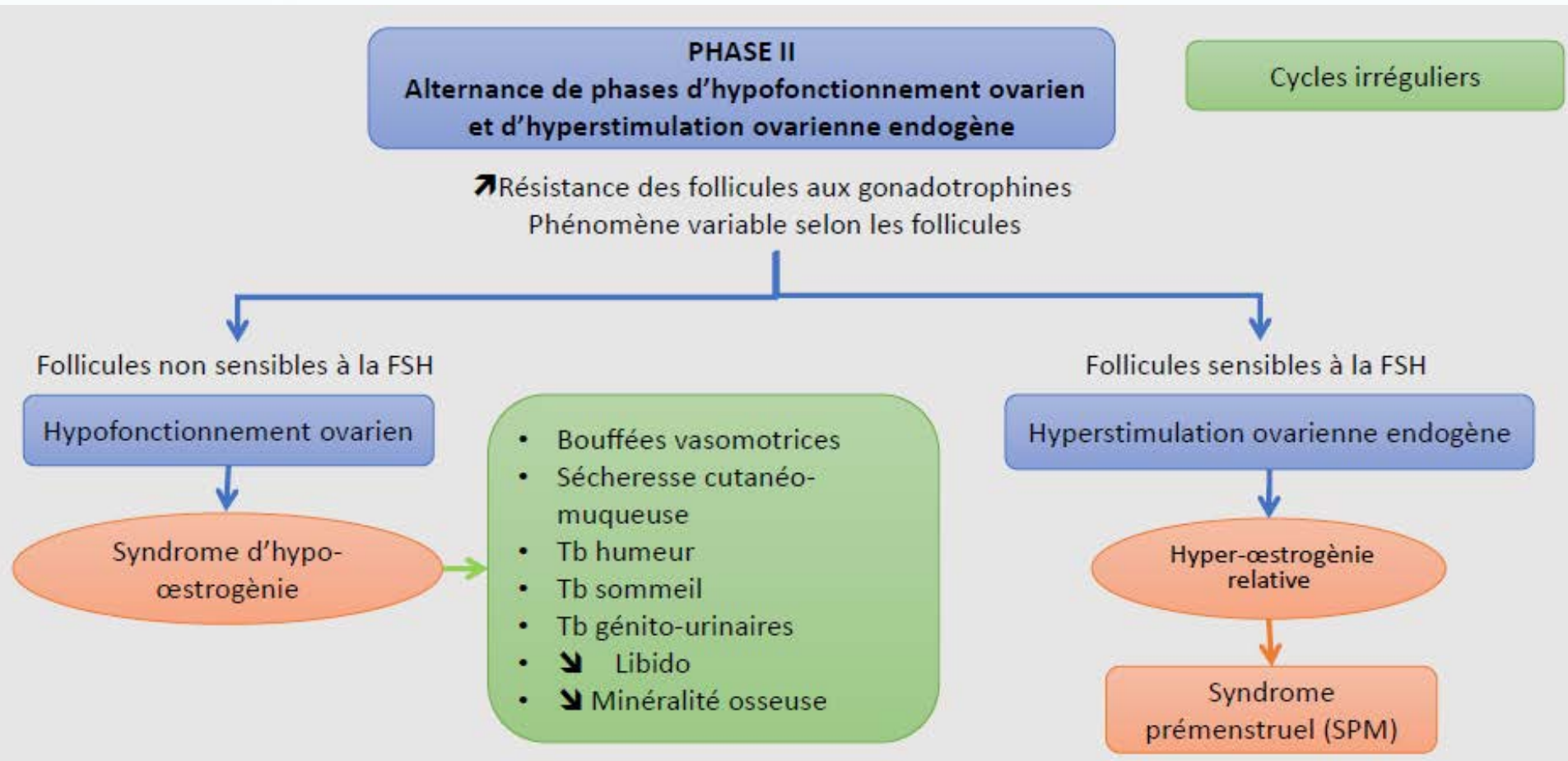


Schéma Dr N. BENDRIS

d'après Robin G, Dewailly D. Mt Med Reprod Gynecol Endocrinol 2008.

Période 2:

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

- 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*

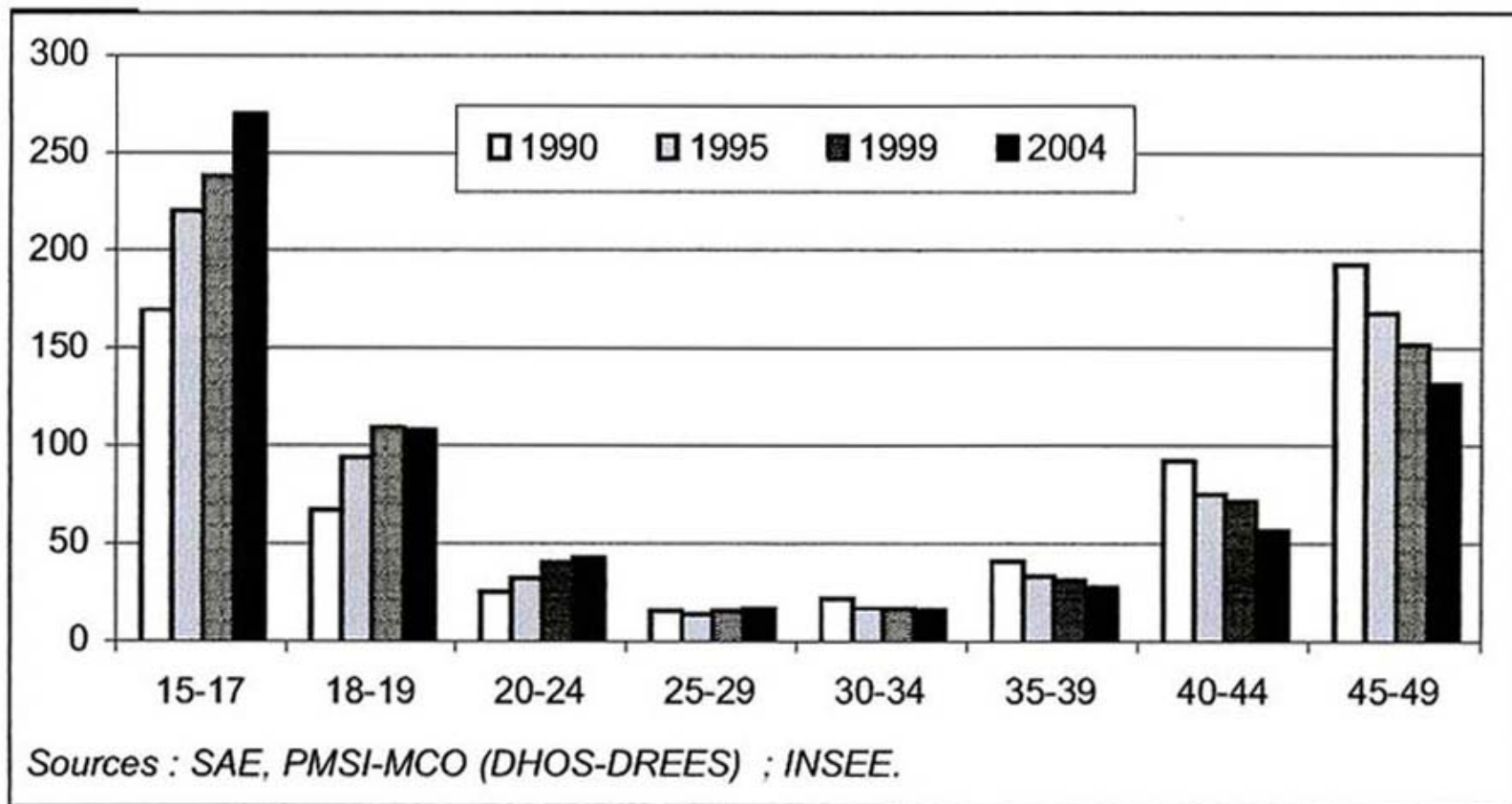
Diagnostic

- **Clinique ++++++**
- Dosages hormonaux
 - E2 et FSH : trop de variations!!
 - Inhibine B : idem
 - AMH :
 - marqueur de la réserve ovarienne éventuellement intéressant dans les situations douteuses... mais non inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)
- Echographie
 - Surtout fait en cas de signes fonctionnels gynécologiques évoquant une pathologie organique associée
 - comptage folliculaire: donne des indices...mais non spécifique

Risque de grossesse?

- Oui... même si périménopause = période de déclin franc de la fertilité
- Grossesses à risque +++
 - *Anomalies chromosomiques, pathologies vasculo-placentaires, diabète gestationnel, FCS précoces, MFIU, MAP...*
 - *↑ du risque de grossesse gémellaire dizygote (secondaire au processus de maturation multifolliculaire intermittent)*

IVG pour 1 000 naissances selon le groupe d'âge



Objectifs de la prise en charge

- 1) Contraception efficace**
- 2) Contrôle des signes fonctionnels d'hyper- et/ou d'hypo-oestrogénie**
- 3) Prise en charge des pathologies gynécologiques oestrogénodépendantes associées**

Le traitement hormonal idéal de la péri-ménopause

- **Contraceptif**
- **Anti-gonadotrope**
- **Estrogénique**
- **Métaboliquement neutre**

Contraceptions hormonales

- Les macroprogestatifs prégnanes et nor-prégnanes
 - Prégnanes : LUTERAN®, COLPRONE®, ANDROCUR®
 - Nor-prégnanes : SURGESTONE®, LUTENYL®
- Administration pendant au moins 20-21 jours/28:
 - *effet contraceptif car schéma antigonadotrope*
 - *Efficace sur les hyperménorrhées/ménorragies*
 - *Possibilité d'aménorrhée*
 - *Tolérance variable (poids, métrorragies...)*
 - *Possibilité d'apparition de signes d'hypo-oestrogénie*
- Prescription hors AMM

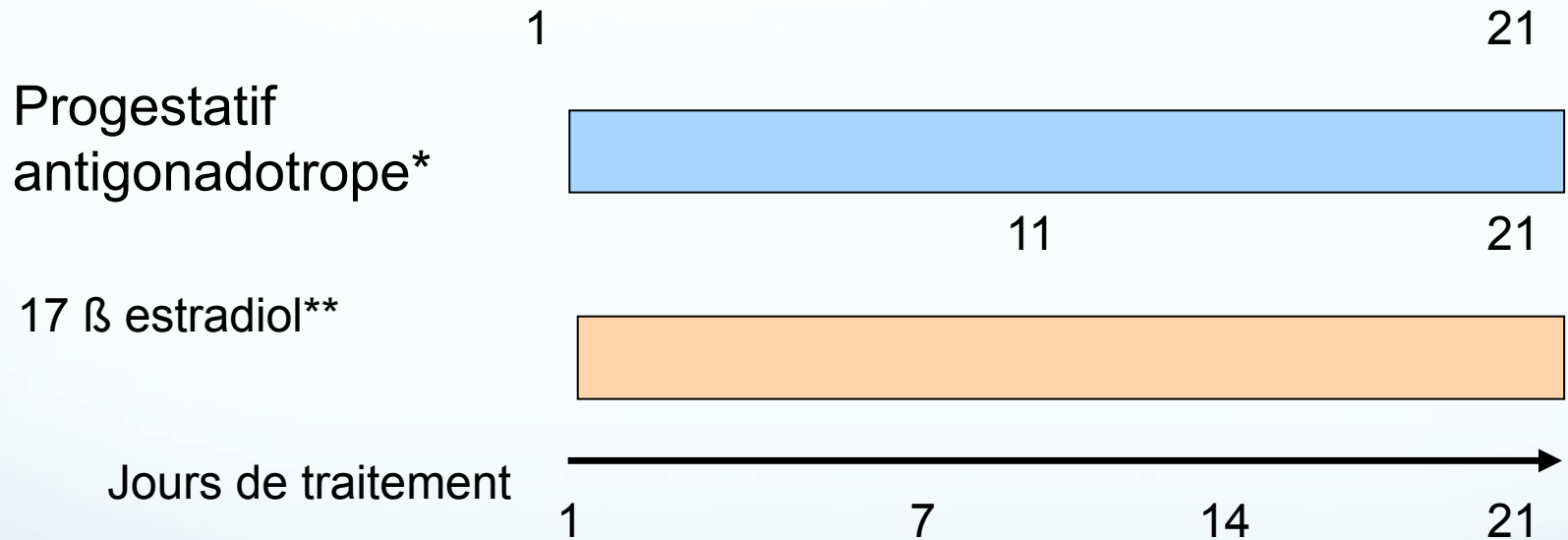
Classification des progestatifs

Classe	Molécule	Nom	Doses disponibles	Dose anti-gonadotropes
Pregnanes				
	Acétate de chlormadinone	Lutéran	2, 5, 10 mg	10 mg ; 21j/28
	Medrogestérone	Colprone	5 mg	10 mg ; 21j/28
	Acétate de cyprotérone	Androcur	50 mg	50 mg ; 20J/28
Norpregnanes				
	Acétate de nomégestrol	Lutenyl	3,75 -5 mg	5 mg ; 21J/28
	Promegestone	Surgestone	0,125-0,25-0,5 mg	0,5 mg ; 21j/28

Contraceptions hormonales

- Le traitement Freinage substitution (TFS)
 - Recette...
 - *Macroprogestatif : 20-21 jours/28*
 - *Œstrogène naturel (per os ou) percutané : 10 à 21 jours/28*
 - Indications :
 - *Si alternance de signes d'hyper- et d'hypo-oestrogénie*
 - *Si survenue de signes d'hypo-oestrogénie lors de la prise de progestatifs selon un schéma antigonadotrope*
- Bonne tolérance clinique et métabolique du TFS
- Hors AMM

Schéma de «freinage-substitution»



*Nomegestrol acétate 5 mg, Promegestone 0,5 mg, Chlormadinone acétate 10 mg, cyprotérone acétate 50 mg

**Per-cutané

Thérapeutiques hormonales

- Les pilules oestroprogestatives
 - Privilégier les pilules
 - Soit minidosées contenant 15 à 20 µg d'EE (2^{ème}G en 1^{ère} intention)
 - Soit celles contenant un œstrogène naturel
- Respect scrupuleux des CI métaboliques et vasculaires+++

Tableau 2. Contre-indications absolues (en italique) et relatives à la contraception estroprogestative chez la femme de plus de 40 ans

<i>Antécédents personnels de cancers estrogénodépendants</i>	Cancer du sein, cancer de l'endomètre
<i>Tabagisme actif</i>	Plus de dix cigarettes par jour
<i>Anomalies de l'hémostase connues (thrombophilies congénitales et acquises)</i>	Lupus, syndrome des antiphospholipides, mutations des facteurs II et V ou du gène de la MTHFR...
<i>Antécédents personnels ou familiaux d'accidents vasculaires artériels ou veineux</i> + migraine avec ou sans aura	Accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs... Thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires...
Hypertension artérielle Diabète, intolérance aux hydrates de carbone Hypertriglycémie Hypercholestérolémie et/ou hypo-HDLémie Indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, tour de taille $\geq 88 \text{ cm}$	Composantes du syndrome métabolique

Thérapeutiques hormonales



- Le SIU au lévonorgestrel:
 - Contraception longue durée ++
- A proposer ++ si ménométrotrorragies
 - Pose après bilan étiologique ++
 - Particulièrement efficace en cas d'hyperplasie endométriale simple (fonctionnelle), adénomyose, endométriose...
- Possibilité de prescrire une séquence d'E2 naturels percutanée (per os??) en cas de signes d'hypo-E2

Contraceptions hormonales à éviter?

- Microprogestatifs et Nexplanon® ?
 - *Risque théorique d'aggravation du SPM, de kystes fonctionnels, de signes d'hyperandrogénie...*
 - *Pas de données spécifiques*
 - *Tolérance très variable +++*
- Injection IM de macroprogestatif: Dépoprovera®
 - *Très forte dose (150 mg de MPA)*
 - *Activité glucocorticoïde + activité antigonadotrope puissante*
 - *Tolérance métabolique et vasculaire médiocre*
 - *Risque d'aggravation de la déminéralisation osseuse*
 - *Risque d'aggravation des signes d'hypo-oestrogénie*
- Les contraceptions naturelles... « *no comment* »...

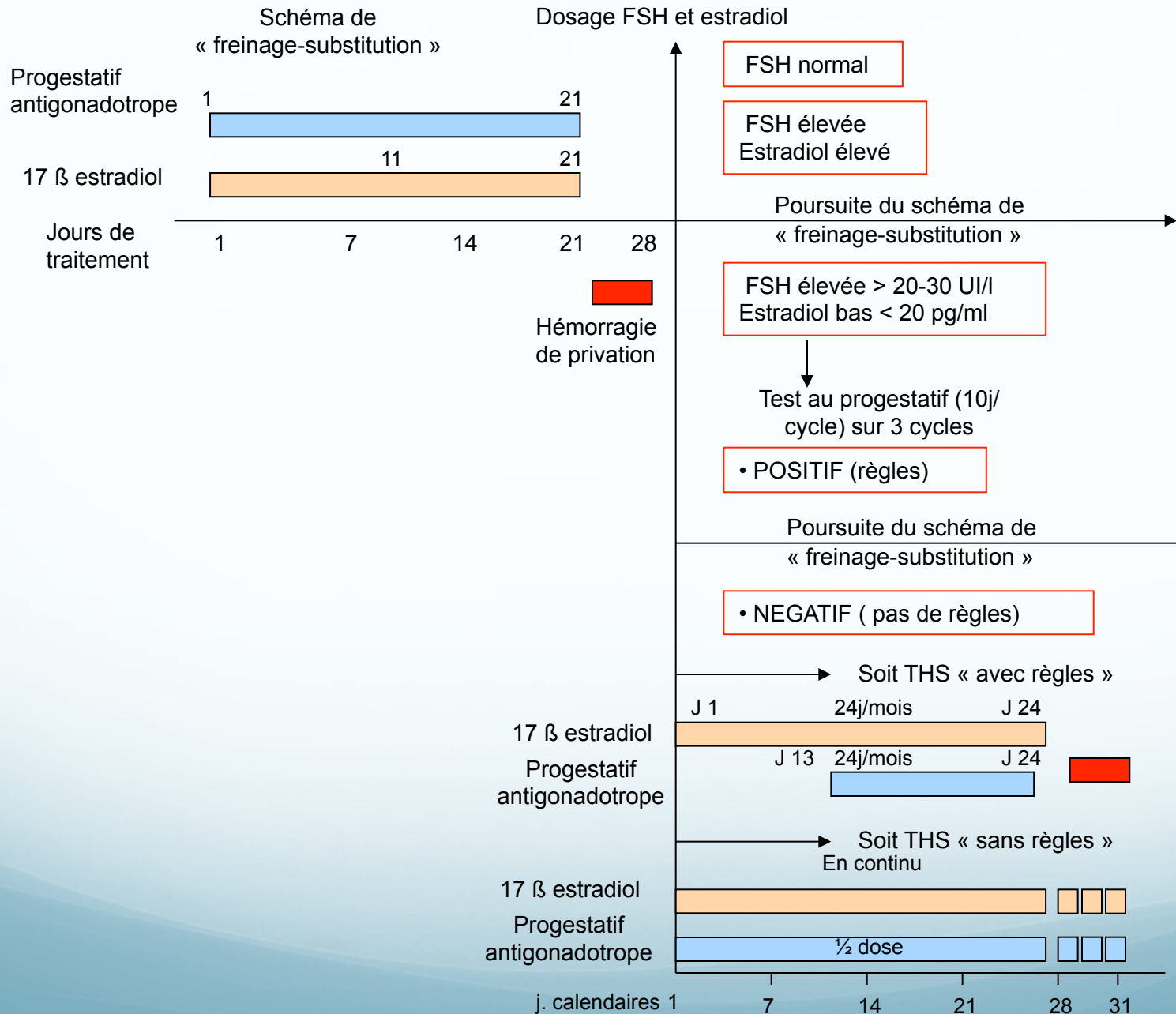
Contraceptions non hormonales

- DIU cuivre:
 - *Contraception longue durée*
 - *Adaptée en cas de CI aux hormones*
 - *Attention au risque de majorer dysménorrhée ou ménorragies → proposer AINS+/-anti-fibrinolytiques*
- Association spermicides + contraception mécaniques
 - *Éducation sur l'utilisation +++*
 - *Fertilité spontanée plus faible donc envisageable*
- Stérilisation tubaire? Tout dépend du temps qu'il reste avant la ménopause...

Eléments du suivi gynécologique

- Clinique +++++
- Bilan pré-thérapeutique
 - *Métabolique et autres FDR cardio-vasculaires*
 - *Mammaire*
 - *Pelvien*
- Suivi rapproché pour trouver « LE » traitement le plus adapté
- Puis contrôles 1 à 2 fois par an
 - *Suivi gynécologique complet, métabolique et tensionnel*

De la « période charnière » à la ménopause confirmée



Conclusion

- Période physiologique complexe
 - *Physiopathologie*
 - *Hormonologie*
 - *Clinique*
- Traitements hormonaux efficaces mais repérer les femmes à risque métabolique et vasculaire au cours de cette période
- Attention : ne traiter QUE les femmes symptomatiques
- Accompagnement des femmes au cours de cette période de vie compliquée
 - *Sur le plan gynécologique*
 - *Mais aussi à titre personnel, professionnel, familial...*

FIN

Merci de votre attention