

## ITEM 120 : MENOPAUSE

- = **Disparition définitive du cycle menstruel**, 2<sup>nd</sup> à l'**arrêt de l'activité ovarienne** par **épuisement du capital folliculaire**
- Etape physiologique du vieillissement féminin, survenant en moyenne à **50 ans** et confirmée après **12 mois d'aménorrhée**
  - **Age de survenue** : 50-52 ans
  - 10 M de femmes concernées : 15-20% prennent un THS (40% entre 50-55 ans, mais la moitié abandonnent dans les 2 ans)

Physiopathologie	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Péri-ménopause</b> (période climatérique) = déclin de l'activité ovarienne durant 5-10 ans : <b>hyperœstrogénie relative</b> par défaut de sécrétion de progestérone et conservation de la sécrétion d'œstrogènes E2, réponse FSH/LH variable</li><li>- <b>Ménopause</b> = arrêt de toute menstruation (absence de follicules) : <b>chute de la production d'œstrogènes E2</b> avec augmentation progressive réactionnelle du taux de FSH (x10-15) et LH (x3)</li><li>- <b>Postménopause</b> : <b>FSH/LH constamment élevée</b> (plateau en 6 mois pour la LH et 12 mois pour la FSH), œstrogène dominant = <b>E1</b> par sécrétion surrénalienne et aromatisation périphérique des androgènes surrénaliens</li></ul>			
		Péri-ménopause	Début de ménopause	Ménopause avérée et postménopause
	Œstrogène E2	Inchangée	↘↘	Très diminuée
	Progestérone	↘↘	Absente	Absente
	FSH/LH	Normale ou ↗	↗ Progressive	↗↗ : FSH x 10-15 et LH x 3
PERI-MENOPAUSE	C	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Cycles menstruels irréguliers</b> alternant entre : - <b>Cycles trop courts</b> (↘ phase folliculaire)</li><li>- <b>Cycles trop longs</b> (anovulatoires) = <b>spanioménorrhées</b></li><li>- <b>Métrorragie</b> et/ou <b>ménorragie</b> par <b>hyperplasie endométriale bénigne</b></li><li>- <b>Syndrome pré-ménopause</b> : <b>prise de poids, mastodynie, gonflement de l'abdomen, anxiété, irritabilité</b></li><li>- Bilan hormonal (non systématique) : FSH LH normales ou ↗, œstrogène normal ou ↘ et progestérone ↘↘</li></ul>		
	TTT	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Progestatif de synthèse oral</b> de <b>J15 à J25</b> du cycle : <b>19-norprogestérone</b> (Lutényl®, Surgestone®)</li><li>→ Prescrit sur une durée plus longue (<b>J5-J25</b> du cycle) pour un effet contraceptif (hors AMM)</li><li>- <b>DIU au lévonorgestrel</b> (Mirena®) : alternative, diminue les ménorragies fonctionnelles avec effet contraceptif</li></ul>		
MENOPAUSE	C	Aménorrhée secondaire	= Définitive, par <b>carence œstrogénique complète</b> (test au progestatif négatif) - Diagnostic clinique de ménopause si <b>aménorrhée &gt; 12 mois</b> chez une <b>patiente &gt; 40 ans</b>	
		Syndrome climatérique (50-70%)	= Régressif généralement en postménopause, en quelques mois/années - <b>Bouffées de chaleur</b> (65% des 50-55 ans : sensation de chaleur avec rougeur) et <b>sueurs</b> , surtout <b>nocturnes</b> : intensité variable, cède dans 80% sous œstrogénothérapie, dans 15% des cas persistent après 75 ans. - <b>Sècheresse vaginale</b> - <b>Troubles psychologiques (40%)</b> : irritabilité, dépression, asthénie, anxiété, insomnie, troubles de la libido... - <b>Prise de poids</b> - <b>Douleurs articulaires</b>	
	PC	Bilan hormonal FSH + E2	= Diagnostic biologique : ↗ <b>FSH &gt; 20 U/L</b> et ↘ <b>œstrogène E2 &lt; 20 pg/L</b> - Indication : - Difficulté diagnostique de l'aménorrhée : <b>hystérectomie conservatrice...</b> - Tableau incomplet - Survenue précoce <b>&lt; 50 ans</b> - Contraception orale (7 jours après la dernière prise) ou DIU hormonal	
		Autre	- <b>Test à la progestérone</b> (pendant 10 jours) : aucun saignement à l'arrêt	
		Evaluation des risques	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bilan standard : <b>bilan lipidique, glycémie</b> ± selon le contexte <b>TSH, calcémie, vitamine D</b> si <b>risque osseux</b></li><li>- <b>Mammographie</b> : si dépistage non fait ou date de plus de 2 ans</li><li>- FCV s'il date de plus de 3 ans</li><li>- <b>Ostéodensitométrie</b> si FdR (voir systématique chez certains)<ul style="list-style-type: none"><li>- Fracture vertébrale non traumatique</li><li>- Atcd personnel de fracture périphérique sans traumatisme majeur</li><li>- Hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive ou atcd de corticothérapie &gt; 3 mois</li><li>- Atcd familial de fracture vertébrale ou fémorale sans traumatisme</li><li>- <b>IMC &lt; 19</b></li><li>- Ménopause précoce <b>&lt; 40 ans</b></li></ul></li></ul>	

MENOPAUSE	Conséquences	Organes génitaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Atrophie vulvo-vaginale</b> (<math>\pm</math> rapide après la ménopause) : amincissement des lèvres, dépigmentations, rétrécissement de l'orifice vulvaire, réduction de la lumière vaginale,</li> <li>- <b>Sécheresse muqueuse vulvo-vaginale</b></li> <li>- <b>Risque infectieux</b> : acidification du pH vaginal, disparition de la flore de Döderlein</li> <li>- <b>Atrophie du col utérin</b> : rend difficile la pratique d'un frottis ou d'une colposcopie</li> <li>- <b>Atrophie utérine et endométriale</b> (et <math>\searrow</math> de volume des fibromes et adénomyoses)</li> <li>- <b>Involution adipeuse des seins, diminution de taille et dépigmentation des mamelons</b></li> <li>- <b>Troubles sexuels : baisse de libido, dyspareunie par sécheresse vaginale</b></li> </ul>
	Conséquences	Effets généraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bouffées</li> <li>- <b>Prise de poids avec redistribution androïde</b></li> <li>- <b>Troubles urinaires</b> : démasquage fréquent d'une incontinence urinaire d'effort</li> <li>- <b>Troubles psychiques : trouble attentionnel, mnésique, anxiété, insomnie, irritabilité, dépression</b></li> <li>- <b>Douleurs articulaires et ligamentaires</b></li> <li>- <b>Amincissement cutané et perte d'élasticité</b></li> <li>- <b>Troubles des phanères</b> : pilosité androgénique sur les lèvres supérieures et les joues, baisse de pilosité axillaire et pubienne, cheveux cassants.</li> </ul>
		Ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> <li>= Accélération brutale du processus physiologique de déminéralisation osseuse de <b>1 à 2%/an</b> (contre 0.3% à 30 ans)</li> <li>- Touche l'os trabéculaire en 1<sup>er</sup> (vertèbres, poignet)</li> <li>- Manifestation après 7-10 ans : fractures vertébrales, du poignet, du col du fémur. (2.5M de femmes seront concernées)</li> </ul>
		Risque cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>= Disparition de la protection vasculaire oestrogénique : modification du <b>métabolisme lipidique</b> (<math>\searrow</math> HDL et <math>\nearrow</math> LDL) et de certains <b>facteurs de coagulation</b>, sans modification de la glycémie</li> <li>- Augmentation du nombre d'accidents coronariens et vasculaires cérébraux</li> <li>- Effet favorable du THS précoce (discuté)</li> </ul>
TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Effets bénéfiques</b> : <math>\searrow</math> syndrome climatérique et prévention primaire de l'ostéoporose (<math>\searrow</math> le risque fracturaire de 50%)</li> <li>- <b>Effets discutés</b> : prévention cardiovasculaire, <math>\searrow</math> troubles cognitifs, <math>\searrow</math> cancer colorectal</li> <li>- <b>Sans effet</b> sur les symptômes dépressifs ou sur la qualité de vie</li> </ul>		
	Indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Trouble du climatère (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) jugés gênants pour la patiente</b></li> <li>→ 25% des femmes ménopausées, avec 50% d'abandon dans les 2 ans</li> </ul>	
	EI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> <b>Risque de cancer du sein</b> et aggravation de l'évolution d'un cancer du sein existant</li> <li>- <math>\nearrow</math> <b>Risque de cancer de l'endomètre</b></li> <li>- <math>\nearrow</math> <b>Risque cardiovasculaire</b> si début tardif (<math>&gt; 10</math> ans de ménopause)</li> <li>- <math>\nearrow</math> <b>Risque thrombo-embolique</b> en cas d'administration orale de l'oestrogène (jusqu'à x2-4), risqué minime par voie transdermique</li> </ul>	
	Bilan pré-traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique complet : palpation mammaire, estimation du risque cardiovasculaire</li> <li>- Biologie : <b>glycémie à jeun, bilan lipidique</b></li> <li>- <b>Mammographie</b> bilatérale et comparative</li> </ul>	
	Contre-indications	Absolue	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antécédent de cancer : sein, endomètre ou ovaire</b></li> <li>- <b>Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel ou veineux</b></li> <li>- Autres : <b>lupus, tumeur hypophysaire, porphyrie, affection hépatique grave et évolutive, hyperlipidémie sévère, HTA sévère</b></li> </ul>
		Relative	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Fibrome, endométriose, mastopathies bénignes à risque</b></li> <li>- FdRCV : <b>HTA, diabète insulino-dépendant, dyslipidémies, migraines, tabagisme, obésité</b></li> <li>...</li> <li>- <b>Cholestase</b></li> </ul>
	Modalités	<b>Œstrogènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= <b>Œstrogène naturel ou de synthèse : 17-<math>\beta</math>-œstradiol ou œstradiol</b></li> <li>- <b>Voie orale</b> (1-2mg PO) : <math>\nearrow</math> le risque thromboembolique veineux → à éviter</li> <li>- <b>Voie cutanée (patch ou gel : 25-50<math>\mu</math>g)</b> → à privilégier (augmente le VLDL, HDL et les TG, et les facteurs de coagulation, et l'angiotensine)</li> <li>- A dose minimale efficace permettant la disparition des symptômes</li> </ul>

		<b>Progestatif</b>	= <b>Progestérone naturelle</b> ou <b>progestatif de synthèse</b> : prise <b>≥ 12 jours/mois</b> : PO ou par voie transdermique ou par voie intra-utérine (hors AMM) - Ajouté au traitement oestrogénique pour éviter le risque de cancer de l'endomètre (suite à l'exposition oestrogénique) → Inutile chez la femme hystérectomisée
		Schéma	- <b>Séquentiel</b> (avec règles) : <b>œstrogènes J1-J25 + progestatif J14-J25 puis arrêt 5 jours</b> - <b>Combiné</b> (sans règle) : <b>œstrogène en continu + progestatif en continu à demi-dose</b>
	Surveillance		- Signes de <b>surdosage en œstrogènes</b> : tension mammaire, règles abondantes, nausées, prise de poids - Signes de <b>sous-dosage en œstrogènes</b> : réapparition du syndrome climatérique - Biologie à 3 mois puis tous les 6 à 12 mois : <b>bilan lipidique, glycémie à jeun</b> → La prescription du TTT hormonal de la ménopause à réévaluer tous les ans, pas de durée optimale du traitement.
	Alternatives	Bouffées de chaleur	- <b>Tibolone (Livial®)</b> = <b>modulateur des récepteurs aux œstrogènes</b> : ↘ syndrome climatérique, ↘ sécheresse vaginale, ↗ libido et la DMO non remboursé - Autres (discutés) : <b>phyto-œstrogènes, β-alanine, véralipride, clonidine</b>
		Dyspareunie	- <b>Œstrogènes par voie vaginale</b> (Colpotrophine®) : effet trophique local - <b>Hydratants vaginaux</b>
		Ostéoporose	- <b>Raloxifène</b> (Evista®) : prévention et traitement de l'ostéoporose de la femme ménopausée - <b>Bisphosphonates</b> (alendronate Fosamax®...) : prévention et TTT, effet uniquement osseux - <b>Calcium/vitamine D</b> : aucun effet antifracturaire prouvé, sauf chez la patiente très âgée

## INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

= Ménopause précoce = perte de la fonction ovarienne avant **40 ans** : < 1% de la population générale

**Deux critères :**

- **Anovulation Clinique** (aménorrhée, oligospanioménorrhée) pendant **au moins 4 mois**
- ET un taux de **FSH > 25UI/L** sur 2 prélèvements réalisés à au moins 4 semaines d'intervalle

Particularités : Les symptômes et les complications sont plus sévères

PEC	Cause	- <b>Primitive</b> : origine génétique, syndrome de Turner en mosaïque... - <b>Iatrogène</b> : <b>chimiothérapie, radiothérapie, ovariectomie bilatérale</b> - <b>Auto-immune</b> : <b>ovarite auto-immune</b> (exceptionnelle) - <b>Idiopathique (80% des cas)</b> : antécédents familiaux fréquents
	Bilan	- <b>Bilan hormonal</b> (confirmation diagnostique) : ↗ FSH, ↘ œstradiol - <b>Bilan étiologique</b> : TSH, cortisolémie, prolactinémie, AAN, Ac antithyroïdiens, Ac anti-ovaires, caryotype, échographie pelvienne - <b>Ostéodensitométrie</b> systématique
	TTT	- <b>Traitement hormonal substitutif</b> prolongé jusqu'à <b>50 ans le plus rapidement possible (2mg d'œstradiol)</b> : généralement bien accepté <u>Attention</u> : 5% de grossesses spontanées suite à des reprises intermittentes et transitoires de la fonction ovarienne (→ si pas de CI, et patiente jeune, possible traitement par POP à la place du THS) - En cas de désir de grossesse : accès au <b>don d'ovocytes</b>