

ITEM 124 : MÉNOPAUSE

- = **Disparition définitive du cycle menstruel**, 2nd à l'arrêt de l'activité ovarienne par **épuisement du capital folliculaire**
- Etape physiologique du vieillissement féminin, confirmée **après 12 mois d'aménorrhée** survenant sans cause physiologique ou pathologique **chez une femme de > 45 ans** associée à des signes évocateurs (Sd climatérique)
 - **Âge de survenue médian** : 50-51,5 ans ; **10-15%** de survenue < 45 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	- Péri-ménopause (période climatérique) = déclin de l'activité ovarienne durant 5-10 ans : hyperœstrogénie relative par défaut de sécrétion de progestérone, raccourcissement puis irrégularité des cycles, dysovulation puis anovulation			
	- Ménopause = arrêt de toute menstruation (absence de follicules) : chute de la production d'œstrogènes E2 avec augmentation progressive réactionnelle du taux de FSH (x10-15) et LH (x3)			
		Préménopause	Début de ménopause	Ménopause avérée et postménopause
	Œstrogène E2	Inchangée	↘↘	Très diminuée
		↘↘	Absente	Absente
	Progestérone			
	FSH/LH	Normale ou ↗	↗ Progressive	↗↗ : FSH x 10-15 et LH x 3

PÉRIMÉNOPAUSE	<ul style="list-style-type: none"> - Cycles menstruels irréguliers alternant entre : <ul style="list-style-type: none"> . Cycles trop courts (↘ phase folliculaire) . Cycles trop longs (anovulatoires) = spanioménorrhées - Bouffées vaso-motrices possibles - Signes d'hyperœstrogénie fréquents : mastodynie bilatérale, douleurs pelviennes, prise de poids avec sensation de gonflement, pertes vaginales « blanches », irritabilité
----------------------	---

MÉNOPAUSE	C	Aménorrhée secondaire	<ul style="list-style-type: none"> = Définitive, par carence œstrogénique complète (test au progestatif négatif) - Diagnostic clinique de ménopause si aménorrhée > 12 mois chez une patiente > 40 ans - Dans la forme typique, pas d'indication à une confirmation biologique du diagnostic - Diagnostics différentiels d'aménorrhée à rechercher selon l'âge (+++ avant 40 ans !)
		Syndrome climatérique (50-70%)	<ul style="list-style-type: none"> = Conséquences de l'hypo-œstrogénie, régresse en quelques mois/années en postménopause - Bouffées de chaleur (= bouffée vasomotrice = BVM) : 80% des femmes, sensation de chaleur avec rougeur et sueurs, surtout nocturnes (troubles du sommeil associés) : intensité variable, maximales 1-2 ans après la ménopause, durée moyenne de 5-7 ans (parfois jusqu'à 15-20 ans après la ménopause), cède dans 80% sous THM, dans 15% des cas persistent après 75 ans . BVM typiques : à la péri-ménopause/ménopause, nocturnes+, sans signe prémonitoires, favorisées par les émotions / la chaleur . BVM atypiques si ne cède pas sous THM adapté, apparaît/réapparaît à distance de la ménopause, modification des BVM habituelles, associées à des céphalées / palpitations / malaises / diarrhées / poussées HTA → Recherche de facteur déclenchant, éliminer une fièvre, HTA, palpitations, AEG... - Sècheresse vulvo-vaginale - Troubles psychologiques (40%) : irritabilité, dépression, labilité thymique, asthénie, anxiété, <u>insomnie</u>, troubles de la libido... + Perte d'attention, de mémoire - Prise de poids (↗ masse grasse abdominale, ↘ masse maigre) - Arthralgies inflammatoires avec déroutillage matinal, <u>myalgies</u> (50% après 50 ans) - Tachycardie - Altération état cutané : amincissement et perte de l'élasticité NB : <u>éléments soulignés</u> = directement attribuables à la carence œstrogénique
		Test	- Test à la progestérone (pendant 10 jours) : aucun saignement à l'arrêt (= hypo-œstrogénie)
		Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> - Si hystérectomie : diagnostic selon les conditions d'hystérectomie, le Sd climatérique et l'âge - Si contraception œstroprogestative/TTT hormonal : possible dosage biologique (FSH > 30-40 UI/mL et estradiol < 10-20pg/mL) ou proposition d'arrêt du TTT et suivi Clinique NB : les dosages de FSH/estradiol sont modifiés par la contraception/la péri-ménopause
		Court terme	Syndrome climatérique Amincissement cutané et perte d'élasticité, troubles des phanères (pilosité androgénique sur les lèvres supérieures et les joues, baisse de pilosité axillaire et pubienne, cheveux cassants)

MÉNOPAUSE	<i>Conséquences</i>	Court terme	<p>Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) : 10-70% des femmes ménopausées</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic clinique : un seul symptôme parmi : <ul style="list-style-type: none"> . Symptômes vulvo-vaginaux : sécheresse (78%), brûlures, irritation (30%) . Symptômes sexuels : dyspareunie (31%) . Symptômes urinaires : douleurs à la miction, infections à répétition (5 à 17%), pollakiurie, nycturie, incontinence par urgenturie (15 à 35 % chez les femmes de plus de 60 ans), démasquage fréquent d'une incontinence urinaire d'effort - Aggravation du SGUM avec l'âge, la durée de ménopause - Amélioration avec la fréquence des rapports sexuels
		Ostéoporose	<p>Carence oestrogénique = accélération brutale du processus physiologique de déminéralisation osseuse (hyperactivité ostéoclastique) de 1 à 2%/an (contre 0.3% à 30 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Touche l'os trabéculaire en 1^{er} (vertèbres, poignet, col du fémur), - Risque selon le capital osseux au moment de la ménopause et la vitesse de perte osseuse - FDR aggravants : malnutrition, tabac, alcool, iatrogénie (corticoïdes), endocrinopathies... - Manifestation après 7-10 ans : fractures vertébrales, du poignet, du col du fémur (2.5M de femmes seront concernées) : 40% de complications, 25% de mortalité - Dépistage = ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons X (sur le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur : ostéoporose si T-score < - 2,5)
		Risque cardio-vasculaire	<p>= Disparition de la protection vasculaire oestrogénique : modification du métabolisme (↓ HDL et ↑ LDL, modifications de l'insuline, des masses adipeuses), de certains facteurs de coagulation, altérations directes de structure/réactivité de la paroi vasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du nombre d'accidents coronariens et vasculaires cérébraux - Effet favorable du THS précoce (discuté) - Dépistage selon les facteurs de risque classiques et les facteurs de risque propre à la femme : antécédent d'HTA gravidique, diabète gestationnel, migraines avec aura
TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (THM)	<ul style="list-style-type: none"> - Effets bénéfiques : ↓ syndrome climatérique/SGUM, prévention primaire de l'ostéoporose (↓ le risque fracturaire de 50%) ↓ risque d'IDM (si THM instauré <10 ans après la ménopause), ↓ risque de CCR et ↓ mortalité globale - Risque neutre d'AVC et de MTEV (si voie cutanée + progestérone/dydrogesterone) - Effets discutés : prévention cardiovasculaire, ↓ troubles cognitifs, ↓ cancer colorectal - Sans effet sur les symptômes dépressifs ou sur la qualité de vie 		
	Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble du climatère (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) jugés gênants pour la patiente → 25% des femmes ménopausées, avec 50% d'abandon dans les 2 ans - Femme à risque d'ostéoporose, dans les 10 premières années de la ménopause ou avant 60 ans 	
	EI	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Risque de cancer du sein (si TTT pendant > 5-7 ans), aggravation si cancer du sein existant - ↑ Risque de cancer de l'endomètre (si œstrogènes seuls, annulé si progestatif > 12j/mois) - ↑ Risque d'IDM si début tardif (> 10 ans de ménopause) - ↑ Risque de cancer de l'ovaire : RR 1,14 - ↑ Risque thrombo-embolique (si œstrogènes per os), risqué annulé par voie transdermique - ↑ Risque de lithiase biliaires 	
	Bilan pré-traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique complet : palpation mammaire, FCU, estimation du risque CV (mesure de PA, poids), suivi taille (ostéoporose suspectée si perte de ≥3cm) - Biologie : glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides) - Mammographie bilatérale et comparative, datant de < 2 ans (dépistage systématique non-modifié) - Ostéodensitométrie si facteurs de risque d'ostéoporose, selon la situation <i>Pas d'échographie utéro-ovarienne chez la femme ménopausée asymptomatique</i> 	
	Contre-indications	Absolue	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cancer du sein, endomètre (sauf stade IA/IB), tumeur endométrioïde de l'ovaire - Antécédent d'accident thrombo-embolique artériel (IDM, AVC, AOMI) ou veineux - Lupus systémique, insuffisance hépatocellulaire, macroadénome à prolactine compressif
Relative		<ul style="list-style-type: none"> - Mastopathies évolutives, mastoses, proliférantes avec atypies, endométriose sévère/étendue, fibrome symptomatique, hémorragie génitale sans diagnostic établi - Angor, valvulopathies thrombogènes (si pas d'ATCD thrombotique), trouble du rythme supraventriculaire équilibré, HTA mal équilibrée, athérosclérose infraclinique (autres FdR CV : diabète insulino-dépendant, dyslipidémies, migraines, tabagisme, obésité) - Angiome hépatique, hyperplasie nodulaire focale, cirrhose biliaire primitive sans cytolyse ni cholestase majeure (TG<2N), hépatite chronique stabilisée, otospongiose, lupus cutané isolé → Si hyperTG / HTA / FDR thrombo-emboliques veineux = voie non-orale imposée 	

TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (THM)	Modalités	Œstrogènes	<ul style="list-style-type: none"> = Œstrogène naturel ou de synthèse : 17-β-œstradiol : en général > 25 jours/mois - Voie orale (1-2 mg PO) : ↗ le risque thromboembolique veineux → à éviter - Voie cutanée (percutanée/transdermique : patch ou gel : 25-50µg) → à privilégier : évite le catabolisme digestif et le 1^{er} passage hépatique : moindre risque thromboembolique veineux et d'AVC associé aux œstrogènes oraux, augmentation moindre des TG, angiotensinogène, facteurs de coagulation - A dose minimale efficace permettant la disparition des symptômes - L'adaptation de la dose se fait sur la clinique : <ul style="list-style-type: none"> . Surdosage : mastodynies, ↗ poids, gonflement abdominal, nervosité/irritabilité . Sous-dosage : persistance/réapparition bouffée de chaleur, fatigue, céphalées, asthénie, état dépressif, douleurs articulaire, troubles urinaires, sécheresse vaginale 	
		Progestérone ou progestatifs	<ul style="list-style-type: none"> - Obligatoire si pas d'hystérectomie et traitée par œstrogènes - Progestérone naturelle, rétroprogestérone ou dydrogestérone - Voie PO, vaginale ou transdermique - TTT discontinu (21 ou 25 j/mois) : hémorragie de privation lors de l'interruption - TTT continu : pas de saignement (saignement intercurrents possibles (40-70%) → Minimum 12 jours de progestatifs par cycle pour éviter l'hyperplasie endométriale 	
		Schéma	<ul style="list-style-type: none"> - Séquentiel : œstrogènes J1-J25 (ou continu) + progestatif J14-J25 puis arrêt 5 jours - Combiné discontinu : œstrogènes + progestatif de J1 à J25 puis arrêt 5 jours - Combiné continu : œstrogène en continu + progestatif en continu 	
	Mesures associées	<p>Pour toute femme ménopausée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eviction des FDR CV (tabac, alcool) - Augmentation des dépenses énergétiques : AP régulière - Modérer l'apport énergétique glucidique & lipidique - Apport suffisant en calcium (1200-1500mg/j) & vit D (supplémentation si besoin, ++ si ostéoporose) 		
	Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - Consultation à 3 mois puis tous les 6-12 mois tolérance, efficacité . Signes de surdosage en œstrogènes : tension mammaire, métrorragie, nausées, prise de poids . Signes de sous-dosage en œstrogènes : réapparition du syndrome climatérique . Tout saignement utérin anormal (< 15% sous TTT) doit faire éliminer un cancer endométrial → Si saignement récidivant ou endomètre > 4 mm à l'échographie = hystérocopie nécessaire - Biologie tous les 3 ans (hors FDR) : bilan lipidique, glycémie à jeun - Mammographie tous les 2 ans, FCU tous les 3 ans → La prescription du THM à réévaluer tous les ans, pas de durée optimale du traitement 		
	Alternatives	Bouffées de chaleur	<ul style="list-style-type: none"> - Tibolone (Livial®) = modulateur des récepteurs aux œstrogènes : ↘ syndrome climatérique, ↘ sécheresse vaginale, ↗ libido et la DMO non remboursé - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (β-alanine) - Clonidine - Gabapentine - Autres (non-démontrés/discutés) : phyto-œstrogènes (CI si ATCD de cancer du sein), phytothérapie, véralipride, acupuncture, yoga, hypnose 	
		Dyspareunie	<ul style="list-style-type: none"> - Œstrogènes par voie vaginale : effet trophique local - Hydratants vaginaux, lubrifiants 	
		Ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> - Raloxifène : prévention et traitement de l'ostéoporose de la femme ménopausée - Bisphosphonates (alendronate ...) : prévention et TTT, effet uniquement osseux - Calcium/vitamine D : aucun effet antifracturaire prouvé, sauf chez la patiente très âgé 	

INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉCOCE

= Ménopause précoce = perte de la fonction ovarienne **avant 40 ans** : **1-2%** de la population générale

Deux critères :

- **Anovulation clinique** (aménorrhée primaire/secondaire, oligospanioménorrhée) pendant **au moins 4 mois**
 - ET un taux de **FSH > 40 UI/L** associée à un **estradiol < 20 pg/mL** sur 2 prélèvements réalisés à au moins 4 semaines d'intervalle
- Particularités : Les symptômes et les complications sont plus sévères

<i>Cause</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Génétiques (accélération de l'apoptose) : syndrome de Turner en mosaïque, prémutation du gène FMR1, dysgénésie gonadique... Formes familiales = 10-15% des cas - Iatrogène (accélération de l'apoptose) : chimiothérapie, radiothérapie, ovariectomie bilatérale - Auto-immune (blocage de maturation folliculaire) : ovarite auto-immune (exceptionnelle) isolée ou associée à d'autres maladies auto-immunes : polyendocrinopathie de type I (APECED) ou II - Idiopathique (80% des cas) : antécédents familiaux fréquents
<i>PEC</i>	Bilan	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan hormonal (confirmation diagnostique) : ↗ FSH, ↘ œstradiol - Bilan étiologique : TSH, cortisolémie, prolactinémie, AAN, Ac antithyroïdiens, Ac anti-ovaires, caryotype, échographie pelvienne - Ostéodensitométrie systématique
	TTT	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement hormonal substitutif prolongé jusqu'à 50 ans le plus rapidement possible (2 mg d'œstradiol) : généralement bien accepté : balance bénéfique/risque toujours positive ! → En l'absence de substitution : ↗ mortalité cardiovasculaire, ostéoporose, dégénérescence cognitive → Pas de surrisque de cancer du sein par rapport à une femme du même âge toujours réglée <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 don d'ovocytes