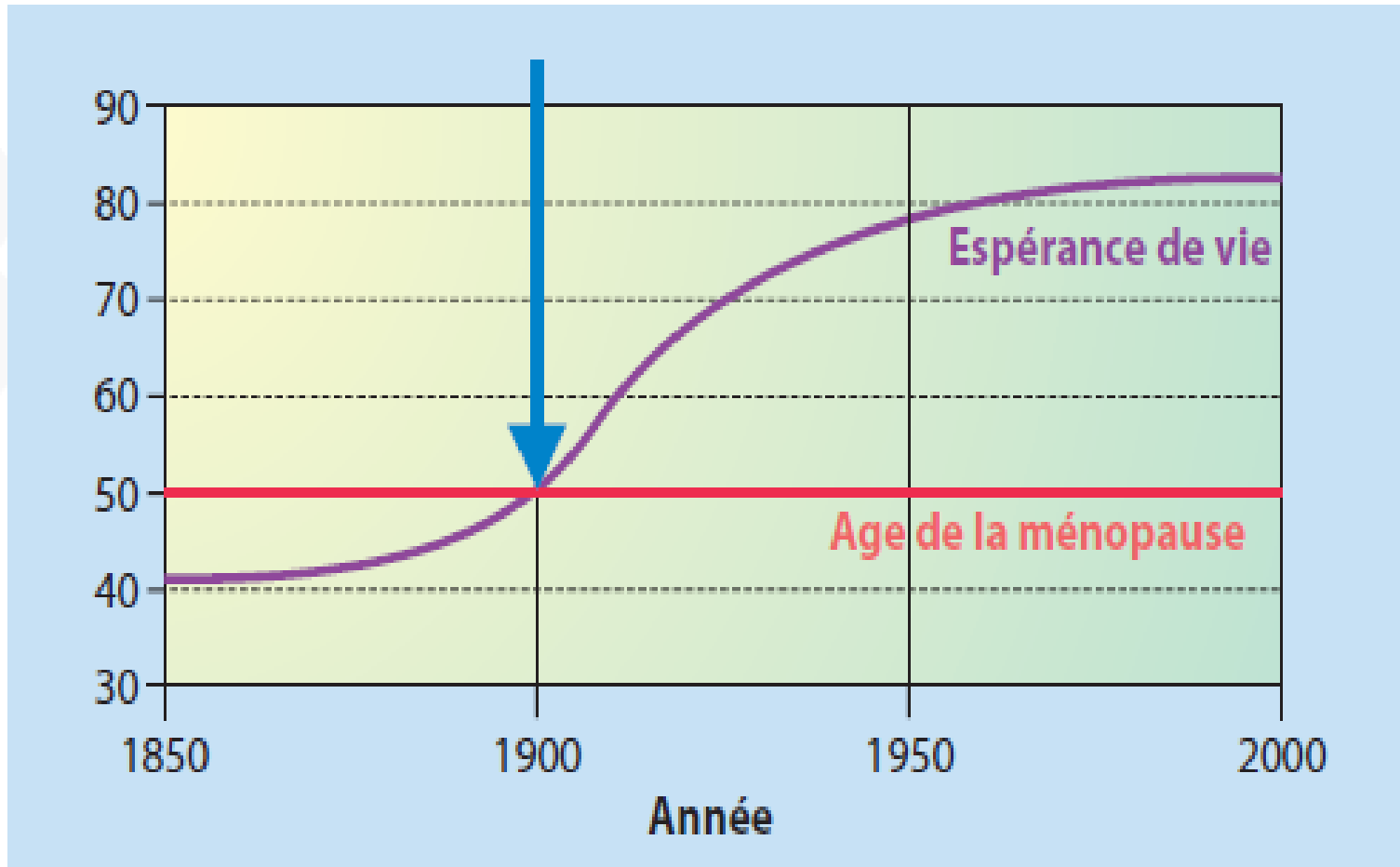


Ménopause

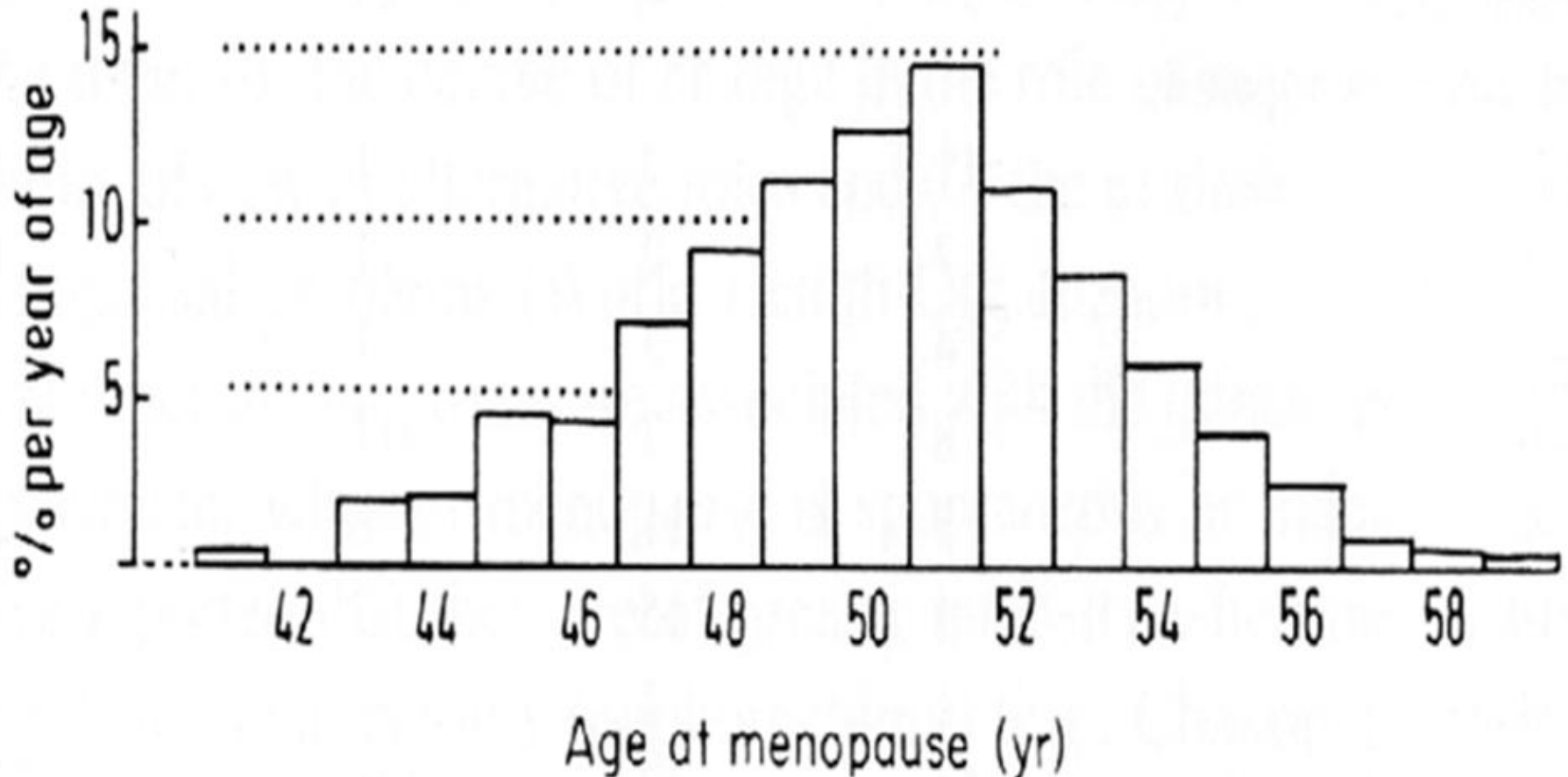
Dorothea Wunder

**Unité de médecine de la reproduction et
endocrinologie gynécologique**

Maternité, CHUV



Age moyen à la ménopause: 50 - 52 ans
(Range: 40 – 58 ans)



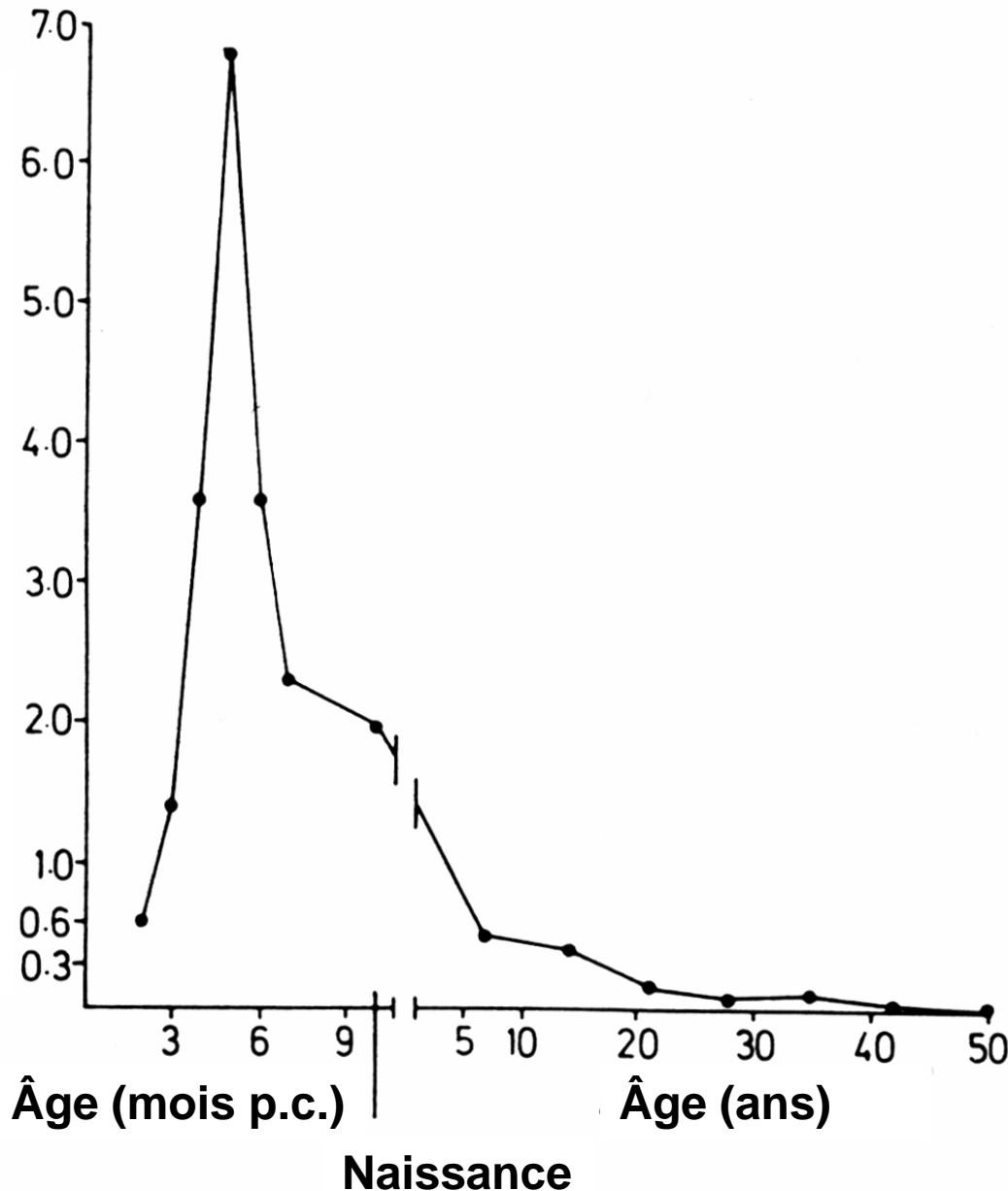
Frequency distribution of age at menopause among American white women ($n = 393$).
(From Treloar, 1981; reprinted with permission.)

- **Europe:**
→ Âge 50.1-52.8; 74% (sympt. vasomot.)
- **USA:**
→ 50.5-51.4; 36-50%
- **Amérique du sud:**
→ 43.8-53; 45-69%
- **Asie:**
→ 42.1-49.5; 22-63%

Palacios et al., 2010

- Multiplés facteurs qui influencent l'âge de la ménopause:
 - Socio-économique, génétique, ethnique, environnement
- Facteurs qui avancent l'âge de la ménop.:
 - Tabagisme
 - Status après hystérectomie, status après stérilisation, st.p. endométriose
 - Malnutrition

Taux de cellules germinales (millions)



Les ovaires après la ménopause restent actifs: ils produisent l'androstendione (20%) et la testostérone (50%)

- **Ménopause:**

- Les dernières règles dans la vie d'une femme
- Diagnostic seulement rétrospectif (une année plus tard)
- Première description en 1816 (France): la ménospausie

- **Préménopause:**

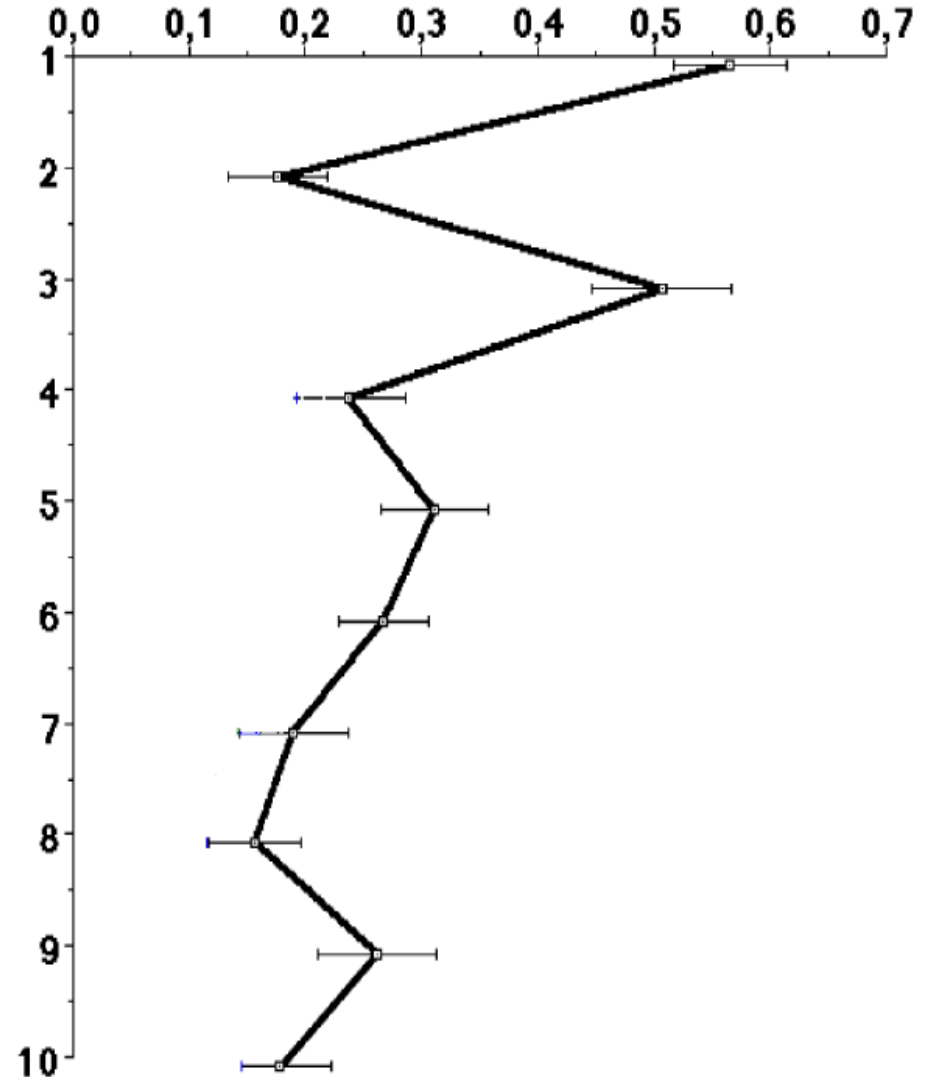
- Début de la transition à la ménopause
- Commence environ 5 ans avant la ménopause
- Symptômes: cycles irréguliers, insuffisance lutéale, anovulation etc.

- **Periménopause:**
→ Dernière phase avant la ménopause,
ménopause -1 an
- **Postménopause:**
→ 1 an après la ménopause
- **« Ménopause précoce » (= insuffisance ovarienne prématurée):**
→ Ménopause avant 40 ans

- **Syndrome climatérique:**
 - Symptômes vasomoteurs
 - Troubles du sommeil
 - Troubles de l'humeur
 - Troubles de concentration, troubles de mémoire
 - Dysfonction sexuelle
 - Symptômes urogénitaux

Menopause Rating Scale: avant thérapie

1. Bouffées de chaleur
2. Troubles cardiaques (palpitat.)
3. Troubles du sommeil
4. Humeur dépressive
5. Anxiété, irritabilité
6. Epuisement physique /
mental
7. Problèmes sexuels
8. Troubles des voies urinaires
9. Sécheresse vaginale
10. Douleurs articulaires,
musculaires



Incidence des bouffées de chaleurs:

- Directement après la ménopause: jusqu'à 80 %
- 5 ans après la ménopause : 50 %
- 10 ans après la ménopause : 10 %

Leon Speroff

- **Sécheresse** des muqueuses, **atrophie uro-génitale**:
modifications du fluide vaginal (sécheresse vaginale), irritation, démangeaisons, infections, colpite, urethro-cystite, dyspareunie
- Modification du désir **sexuel** et de la satisfaction sexuelle

- Changements à l'apparence et à la texture de la **peau**
- Douleurs **articulaires, musculaires**
- **Conjonctivite sèche**
- Fatigue, sentiment d'**épuisement**, diminution de la résistance au stress
- Sauts d'**humeur**, troubles de l'humeur, **irritabilité**, anxiété, état dépressif
- Perte de la **mémoire**, difficulté de concentration

- ***30%-50% des femmes ont au moins une fracture pendant leur vie suite à l'ostéoporose .***

Melton LJ et al., 1991;

Jones G et al., 1994

- ***Morbidité, mortalité, système de santé***

- **Facteurs de risque:**
 - ***facteurs génétiques***
 - ***mode de vie*** (activité physique, alcool, tabagisme)
 - **alimentation** (apport en calcium, vit. D etc.)
 - **facteurs métaboliques / hormonaux**

Incidence des trois fractures osseuses les plus fréquentes (pour 100 femmes par an et pour chaque groupe d'âge)

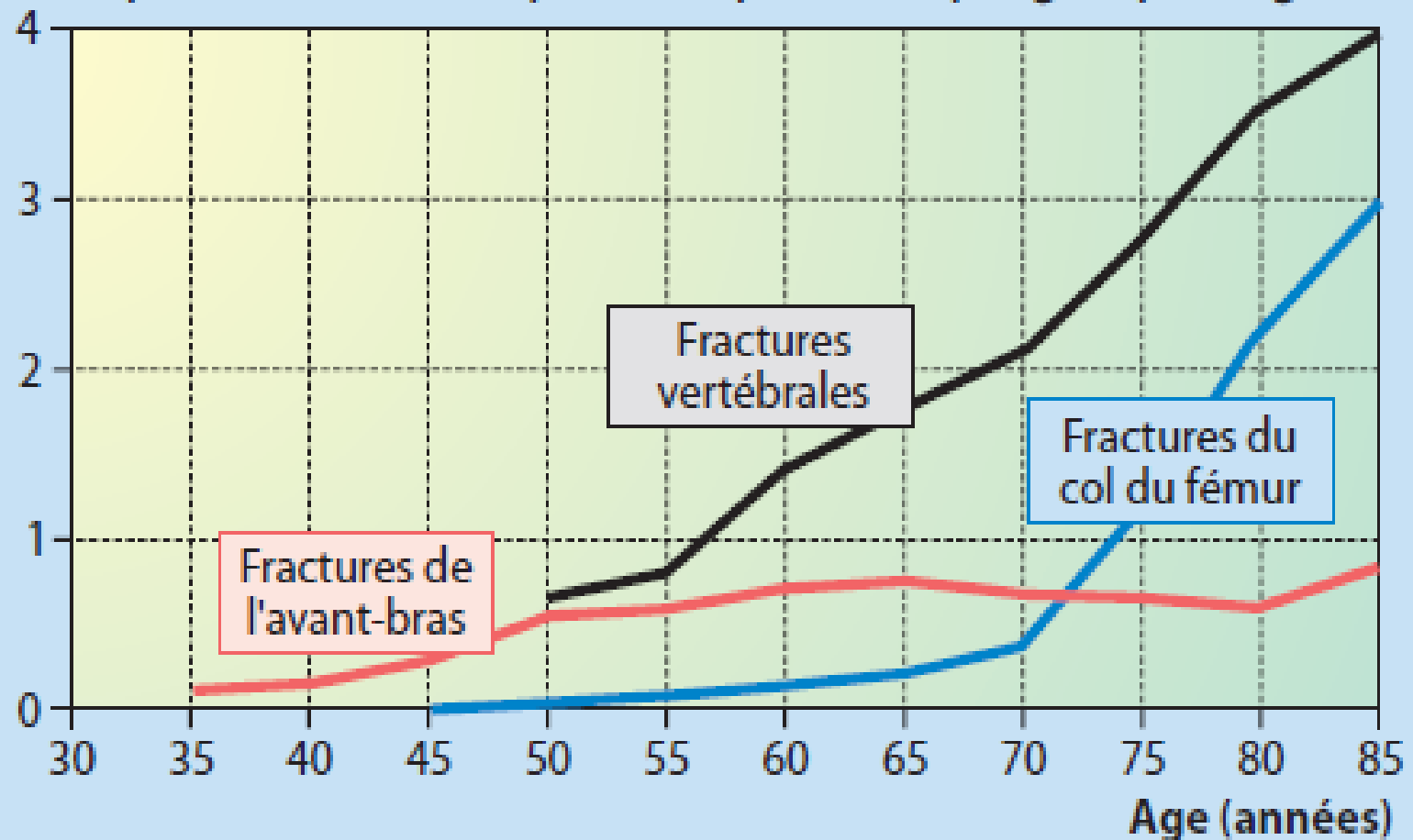


Figure 4.1 : Après la ménopause, tout d'abord le risque de fractures vertébrales augmente rapidement avec par la suite celui des fractures du col du fémur (d'après Llewellyn-Jones).

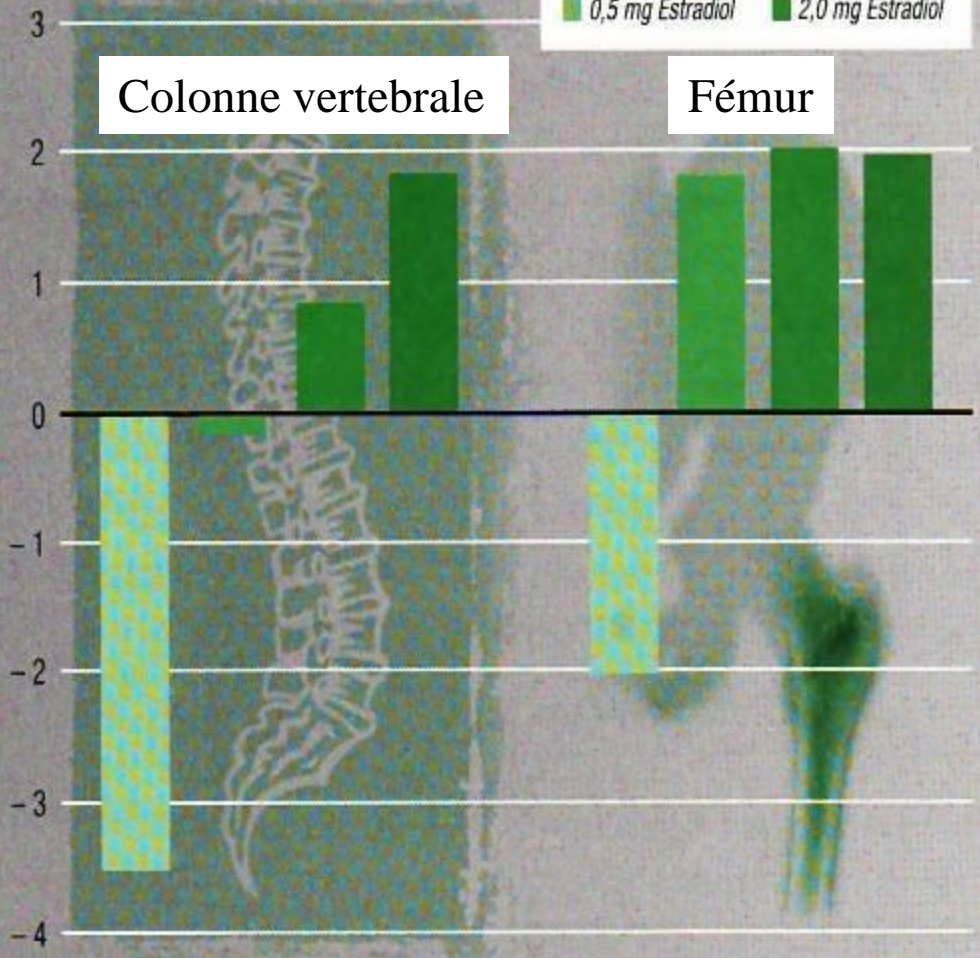
Influence de l'œstradiol sur la densité osseuse chez des femmes postménopausiques

Changement densité osseuse (%)



Colonne vertebrale

Fémur



Changement en % après une thérapie de 2 ans

- **Indication principale à la SH:**
Mauvaise qualité de vie à cause d'un manque d'œstrogènes (bouffées de chaleur, troubles du sommeil, sécheresse uro-génitale)

Sans THS	Score 87
Avec THS	Score 105
Contrôles (au cours de la préménopause)	Score 105
L'amélioration la plus importante lors de la prise de THS concerne l'anxiété, la vitalité, le contrôle sur soi, le sommeil, le bien-être, l'isolement social, la sexualité.	

Tableau 13.1: Amélioration de la qualité de vie après la ménopause grâce au THS (d'après Wiklung et al., Am J Obstet Gynecol 1993). Sous THS, le score de la qualité de vie des femmes post-ménopausées est aussi élevé que celui des patientes pré-ménopausées

- Risques de la SH
- Complications cardiovasculaires: **maladies coronariennes, infarctus du myocarde (IM), Apoplexie**
- Maladie thrombo-embolique (**MTE**)
- **Cancer du sein**



Indications et contre-indications

Unil

UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

- **Facteurs de risque pour une Apoplexie et un IM:**
 - Fumée
- **Autres facteurs de risque pour une Apoplexie et un IM:**
 - Syndrome métabolique
(obésité abdominale, résistance à l'insuline, dyslipidémie, hypertonie)
 - SH combinée et tardive

Effet d'une ERT ou d'un THS sur le risque cardio-vasculaire des patientes post-ménopausées dans l'étude du WHI

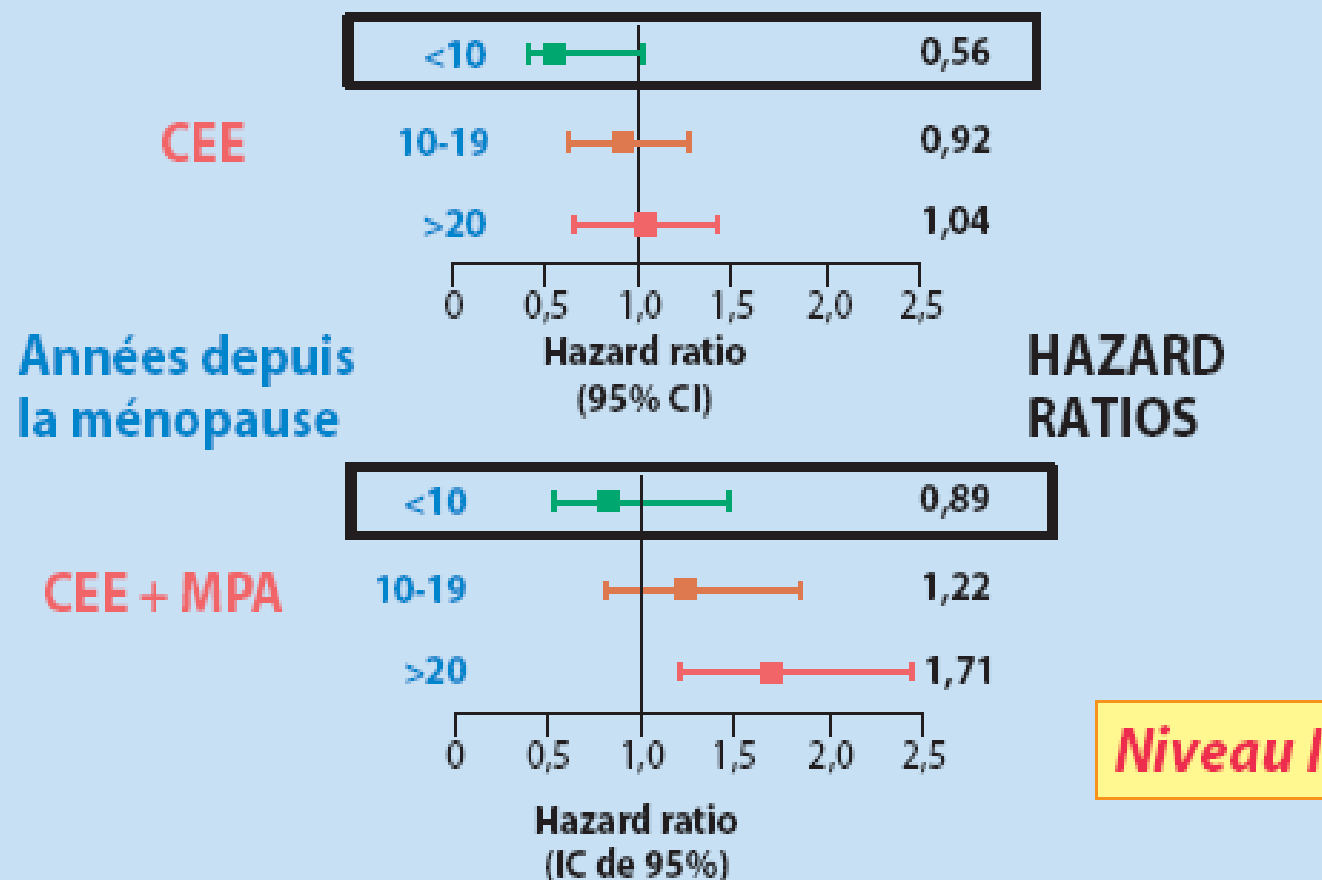
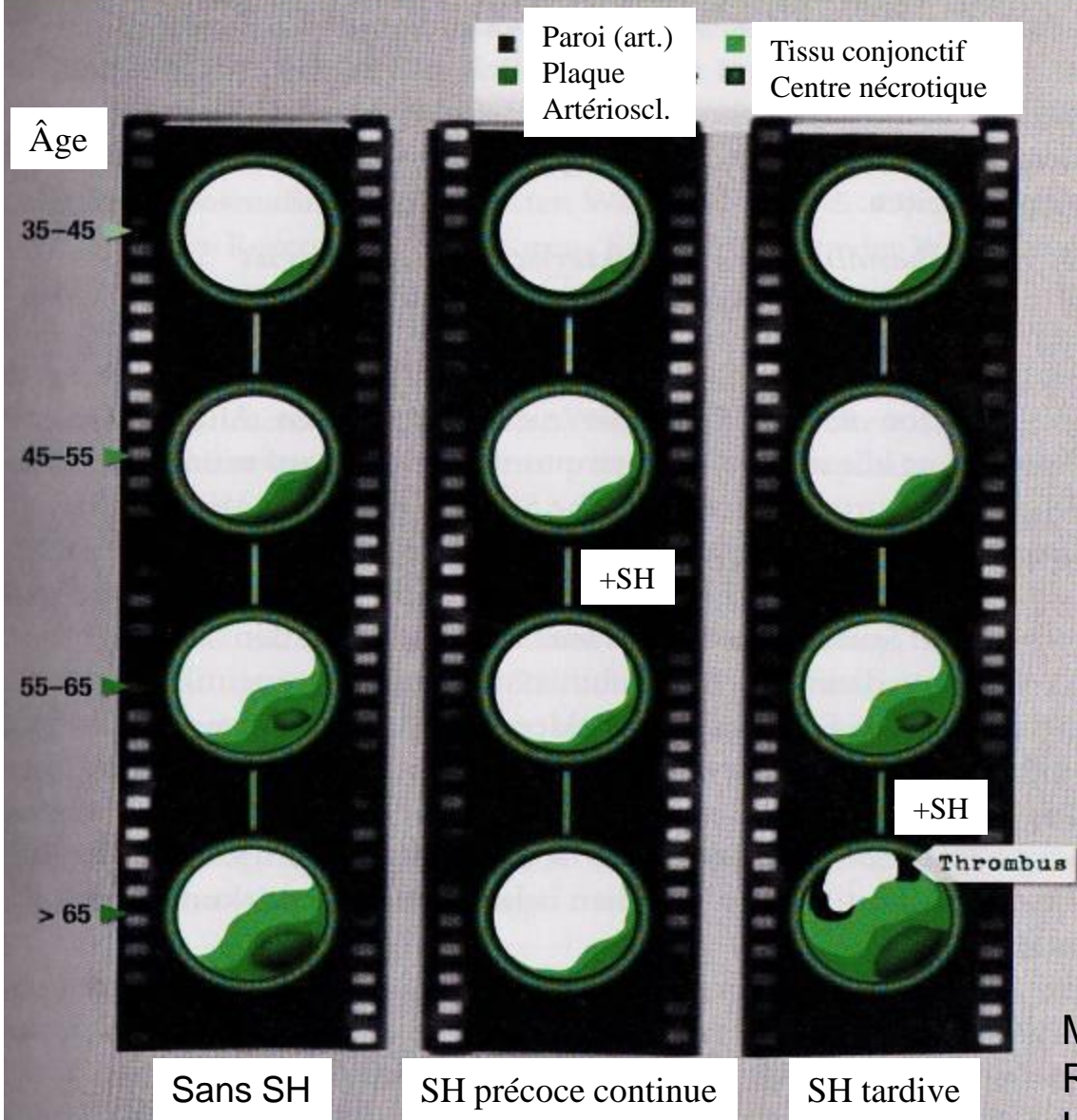


Figure 5.1 : Les données de la *Women's Health Initiative* (WHI) confirment la théorie de la fenêtre d'intervention favorable (« *window of opportunity* ») : le risque cardiovasculaire dépend de l'âge auquel le traitement hormonal a débuté. CEE = œstrogènes équins conjugués ; MPA = acétate de médroxyprogestérone ; IC = intervalle de confiance (source : www.imsociety.org).

Effets de la SH sur la paroi des artères



Développements possibles de l'artériosclérose en fonction du début de la SH

Manson et al., 2007
Roussow et al., 2007
Hsia et al., 2006
Grodstein et al., 2006
Salpeter et al., 2004

- **Si SH dans la fenêtre d'intervention favorable:**

- Protection d'athérosclérose et infarctus de myocarde (- 6 cas sur 10'000 femmes)

Roussow et al., 2007; Manson et al., 2007

- Protection contre l'infarctus du myocarde

Hsia J et al., 2006 (WHI)

Grodstein F et al., 2000 et 2006 (Updates Nurses HealthStudy)

- Incidence du diabète ↓ car amélioration de résistance d'insuline/ hyperinsulinémie
- Hyperinsulinémie ↓ pourrait être un facteur protecteur contre le cancer du sein

Margolis et al., 2004

Grande surprise:

→ **Étude WHI follow-up: CEE:**

risque d'infarctus du myocarde
diminue de 37%,

risque de cancer du sein diminue de
23%,

risque de mortalité de 27%

La Croix et al., JAMA 2011

- **Facteurs de risque pour une MTE**
 - obésité
 - thrombophilies
 - âge
 - immobilisation
- **Risque de MTE sous substitution hormonale dépend en plus:**
 - du type du gestagène
 - de la voie d'administration

WHI : Influence d'un THS (CEE + MPA) sur le risque thromboembolique veineux

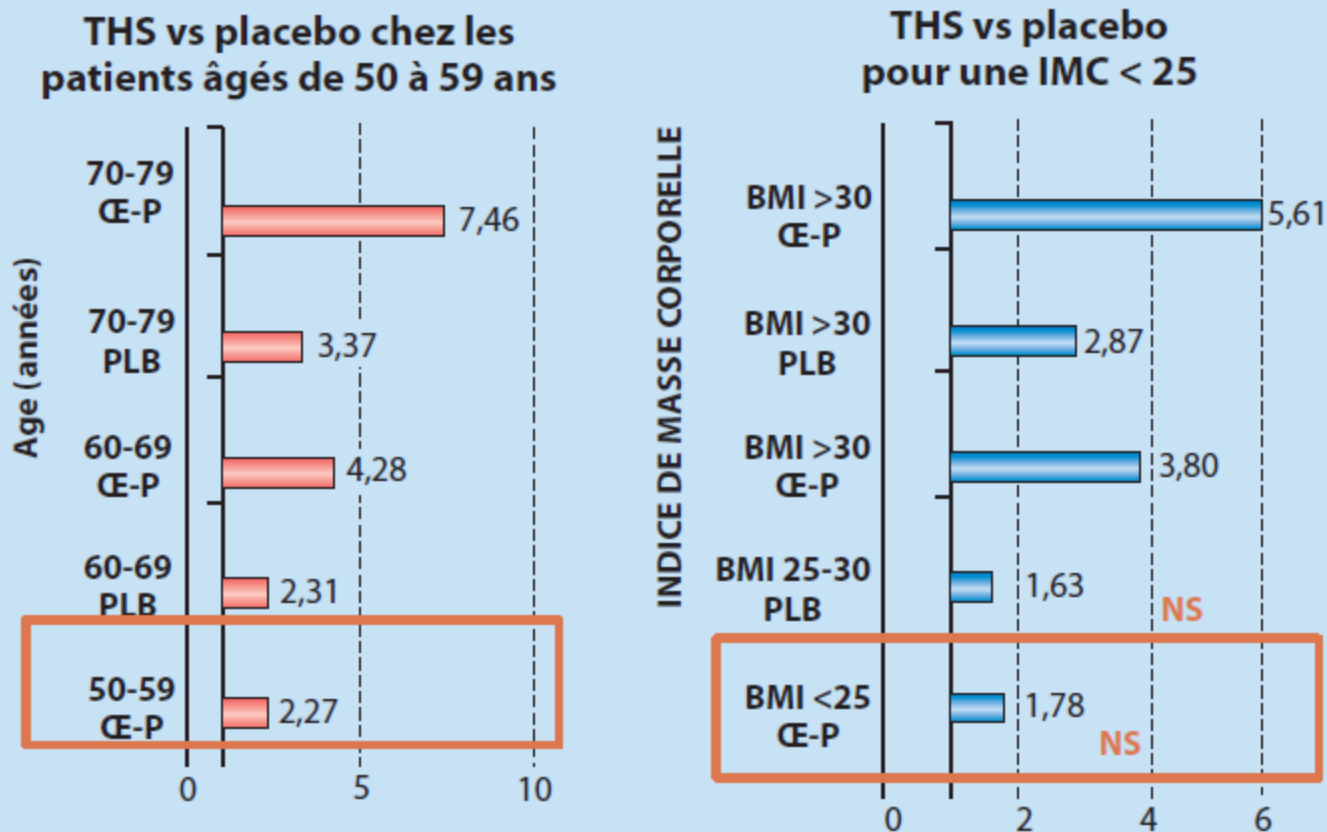


Figure 6.1 : Women's Health Initiative (WHI) : influence d'un THS (CEE + MPA) sur le risque thrombo-embolique. Chez les femmes plus jeunes dont l'IMC <25, le risque n'est pas augmenté de manière significative. CEE = œstrogènes équinés conjugués; MPA = acétate de médroxy-progestérone; IC = intervalle de confiance (d'après Cushman et al., JAMA 2004;292:1573-80).

Forme galénique / progestatifs	OR	IC de 95 %
Oral	4,2	1,5-11,6
Transdermique	0,9	0,4-2,1
Progestérone micronisée	0,7	0,3-1,9
Prégnane	0,9	0,4-2,3
Norprégnane	3,9	1,5-10,0

Tableau 6.1 : Forme galénique : influence de la forme galénique et du progestatif sur le risque thrombo-embolique (étude ESTER) (d'après Canonico et al., Circulation 2007;115:820-2).

- **Risque de base pour une MTE par année (WHI):**
 - 5 cas sur 10'000 femmes (à l'âge de 50 ans)
 - 13 cas sur 10'000 femmes (à l'âge de 60 ans)
- **Si SH (entre 50 et 59 ans):**
 - 2 cas additionels

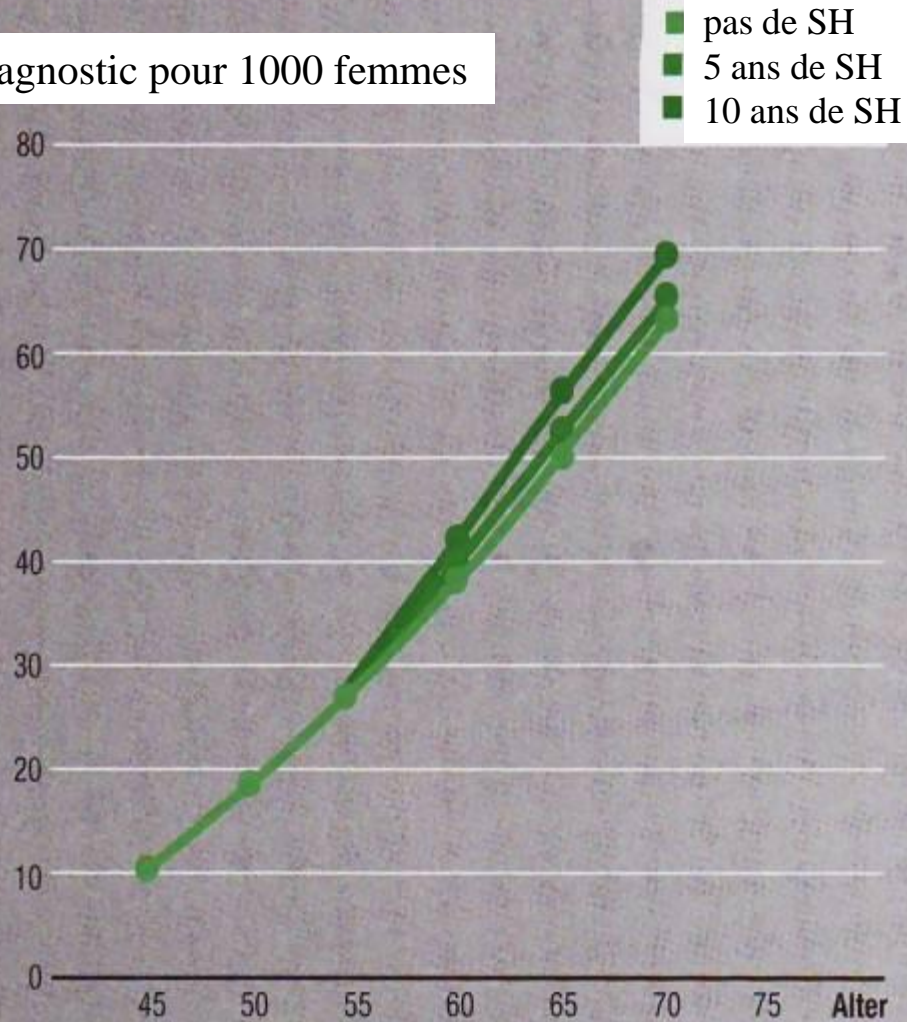
Cushman et al., 2004

- **Multiples facteurs de risques pour la formation d'un cancer du sein!**
- Âge
- Obésité
- Hyperinsulinémie
- Cycle menstruel (ovulatoire > anovulatoire)

- Âge à la ménopause
- Hyperlipidémie
- Âge au premier accouchement
- Âge à la ménarche
- Parité
- Alcool (>20g/j)
- Inactivité physique

Augmentation des cancers mammaires dépendant de l'âge*

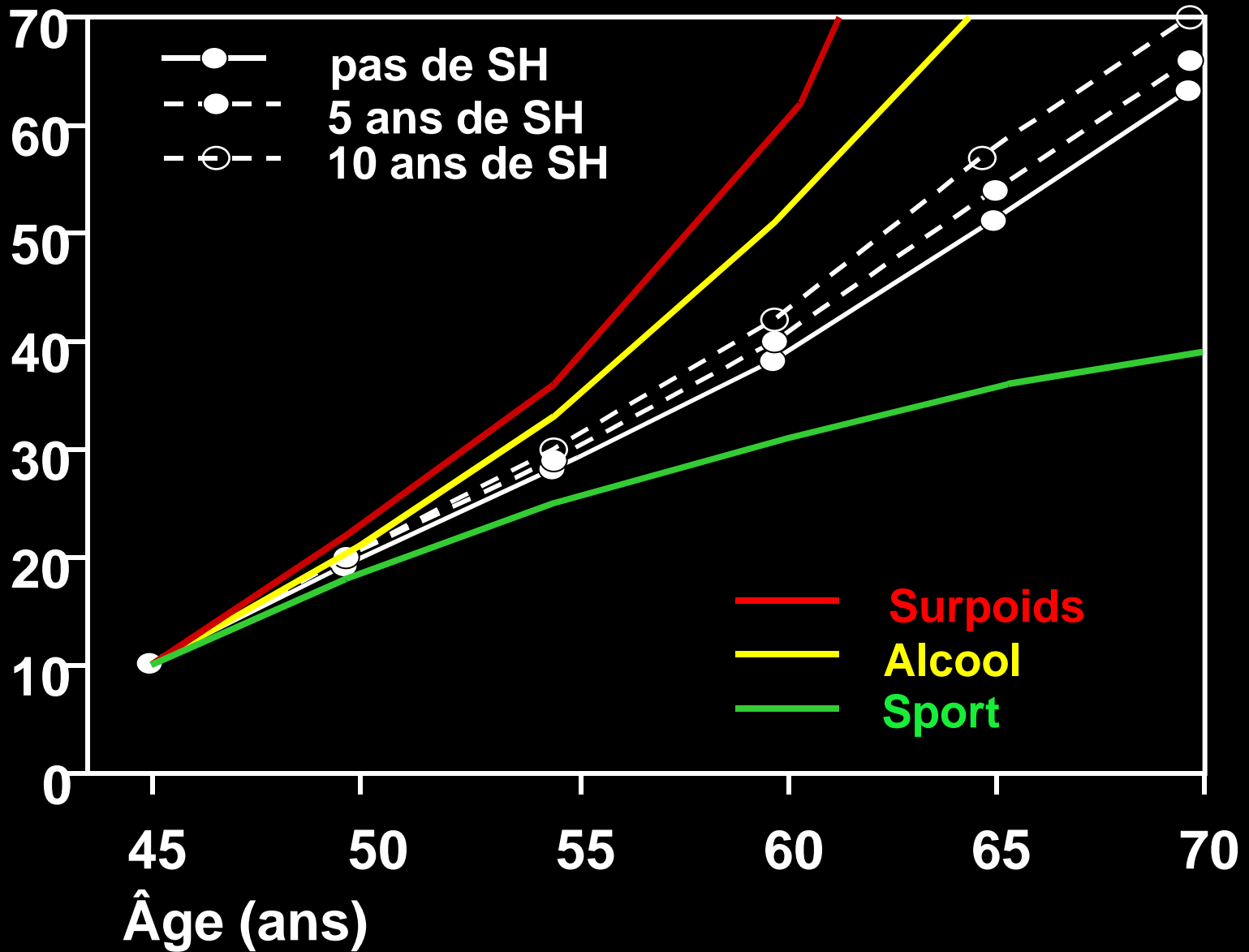
Diagnostic pour 1000 femmes



Substitution après 50 ans sur l'espace de temps indiqué

*modifié d'après *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997*

Risque de cancer mammaire cumulative
/1000 femmes



(Lancet, 350, 1997)

— JAMA, Nov. 5. 1997 Vol 278, No. 17

— JAMA, Feb. 18, 1998 Vol 279, No. 7

— N. Engl. J. Med. 1997 Vol 336, No. 18

Facteur de risque	Risque relatif
<u>Première grossesse >30 ans</u>	1,48
IMC >35 avant la ménopause	0,70
<u>IMC >30 après la ménopause</u>	1,48
<u>Consommation d'alcool de plus de 3 unités par jour</u>	1,38
<u>Consommation importante d'acides gras saturés</u>	2,00
Ménopause tardive (5 ans)	1,14
Consommation d'un ¼ de pamplemousse par jour	1,20
Prise actuelle d'un THS (≤ 5 ans)	1,26-2,0*
<u>Prise actuelle de THS (>7 ans)</u>	1,09 (0,86-1,39)**

Tableau 8.1 : Facteurs de risque du cancer du sein. IMC = *Indice de Masse Corporelle*; THS = traitement hormonal substitutif. Données issues en partie du : * *Collaborative Groupe on Hormonale Factors in Breast cancer*. Lancet de 1997; 350: 1047; ** WHI, sans antécédent de prise de THS. JAMA 2003; 289: 3243-53. Absence d'élévation significative du risque.

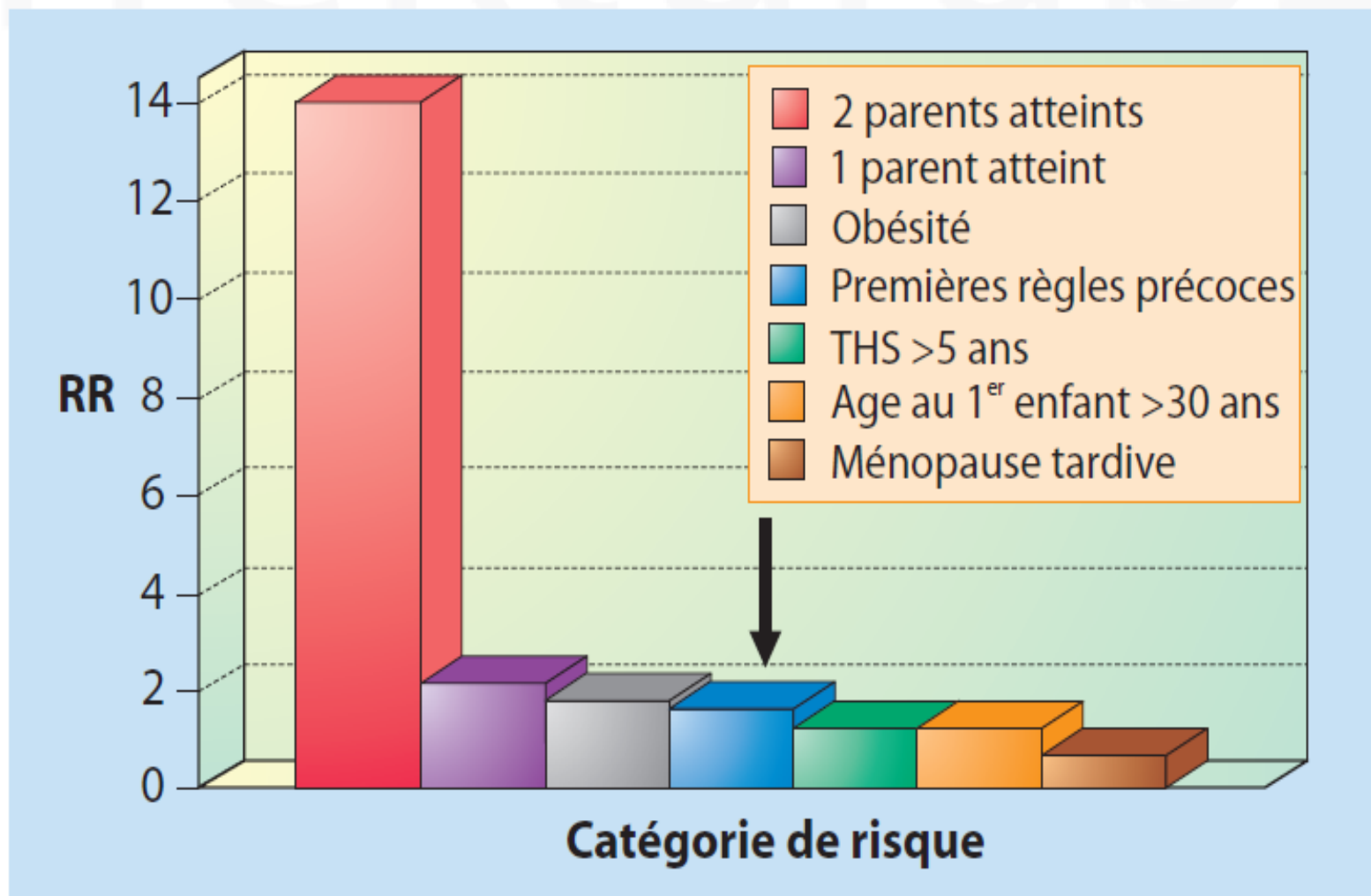


Figure 8.2: Risque de cancer du sein dans différentes situations (d'après Birkhäuser 2008).

- **SH et cancer du sein**

Le risque dépend

- du type de la SH (œstrogènes seuls ou SH combinée)
- du type du gestagène
- de la durée de la SH

- **Selon l'étude WHI:**
- pas d'augmentation d'incidence de cancer du sein jusqu'à 7 ans de SH combiné (si pas de SH au préalable).
- pas d'augmentation après 7 ans de SH (estrogène monothérapie)

WHIÈ: Risque de cancer du sein

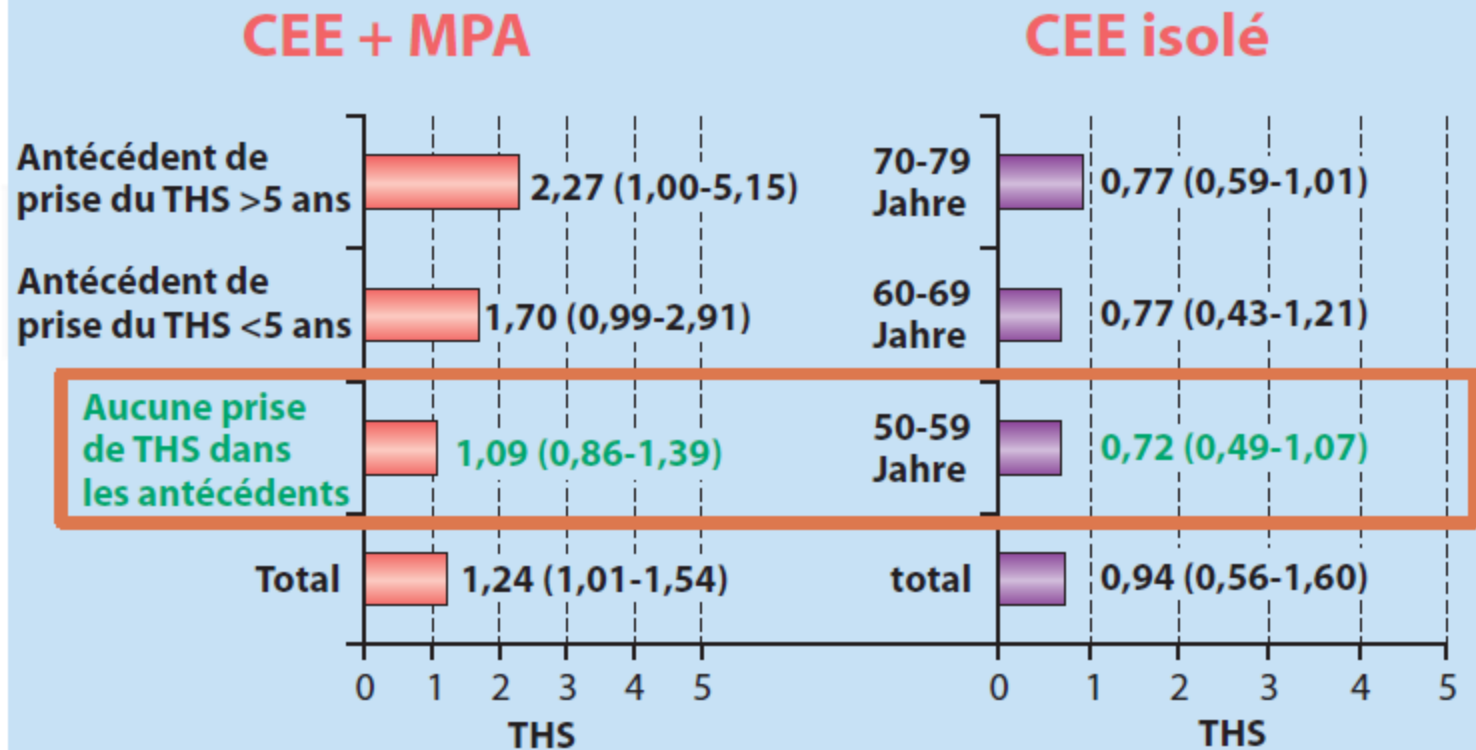
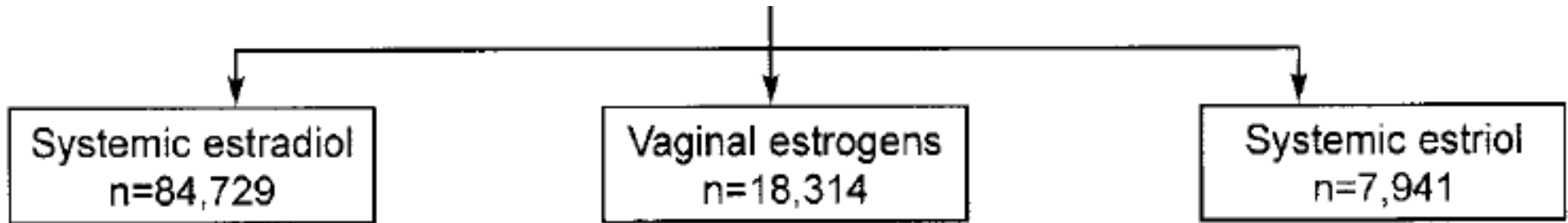


Figure 8.1: Cancer du sein dans l'essai de la *Women's Health Initiative*. A gauche : signification d'une hormonothérapie antérieure en termes de risque de cancer du sein (HR) chez les femmes bénéficiant d'un traitement combiné à base de CEE + MPA. A droite : absence de signification de l'âge au début de la prise d'un traitement d'œstrogène seul (CEE) sur le hazard ratio du cancer du sein. CEE = œstrogènes équinés conjugués ; MPA = acétate de médroxy-progestérone ; HR = hazard ratio (d'après JAMA 2003;289:3243-53 et JAMA 2004;291:1701-12).



- Étude avec 110'980 femmes
- **Oestradiol pendant ≥ 5 ans** (p.o. ou transdermique): Follow-up pendant 10 ans: sur 1'000 femmes: 2–3 cas de cancer du sein en plus.
- **Oestradiol p.o. < 5 ans, oestriol p.o. ou oestrogène vaginal**: pas de risque de cancer du sein.

Molécules : cohorte finlandaise

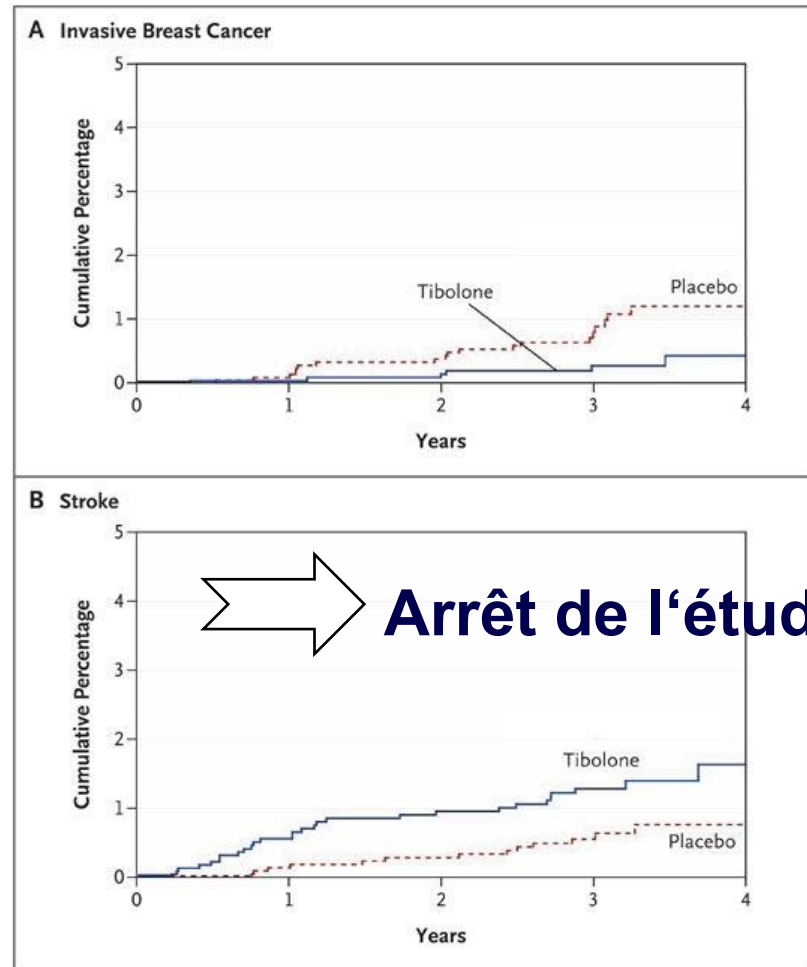
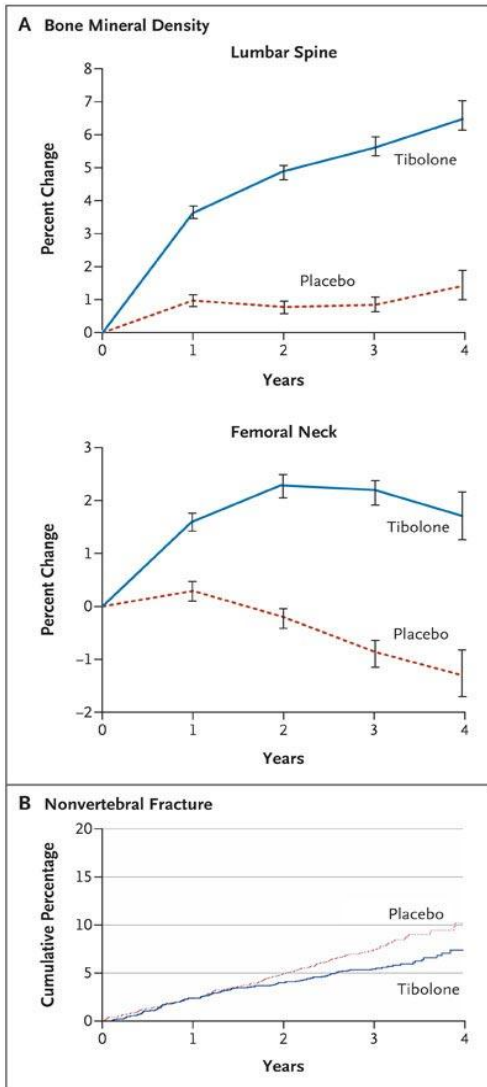
Table 4. Standardized Incidence Ratios of Invasive Breast Cancer Among Women Using Estrogen–Progestogen Therapy in 1994-2005, Grouped According to the Progestogen and Duration of Use*

Progestin Type and Duration	N	Observed	Expected	SIR	95% CI
6 mo to less than 3 y [†]					
Norethisterone acetate	22,368	439	424	1.04	0.94–1.14
Medroxyprogesterone	13,438	336	324	1.04	0.93–1.15
Dydrogesterone	7,420	87	85	1.02	0.82–1.26
Other [‡]	7,213	149	134	1.11	0.94–1.30
3 y to less than 5 y [†]					
Norethisterone acetate	19,211	266	169	1.34	1.17–1.51
Medroxyprogesterone	8,648	166	130	1.27	1.09–1.48
Dydrogesterone	3,413	32	26	1.22	0.83–1.72
Other [‡]	4,357	61	55	1.12	0.85–1.43
5 y or more [§]					
Norethisterone acetate	24,093	670	330	2.03	1.88–2.18
Medroxyprogesterone	19,299	454	277	1.64	1.49–1.79
Dydrogesterone	1,014	8	7	1.13	0.49–2.22
Other [‡]	5,804	159	77	2.07	1.76–2.04
Mixed	39,727	860	498	1.73	1.61–1.84

NETA est pire que MPA.

La dydrogestérone serait une exception ?

The Effects of Tibolone in older postmenopausal Women: LIFT Trial



Étude **LIBERATE**: Substitution hormonale avec Tibolon augmente le risque de récurrence chez des patientes avec cancer du sein.

n=3'148.

Arrêt de l'étude environ 4.5 ans après le début

	Placebo n=1542	Tibolon n=1556	CI	RR
Récidive ou métas	165	237	1.14 – 1.70	1.40
Métastases			1.09 – 1.74	1.38
si ER+			1.22 – 2.01	1.56
si ER-			0.73 – 1.80	1.15
avec TAM n=2068	116	147	0.98 – 1.59	1.25
avec AI n=202	7	18	1.01 – 5.8	2.42

HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped.

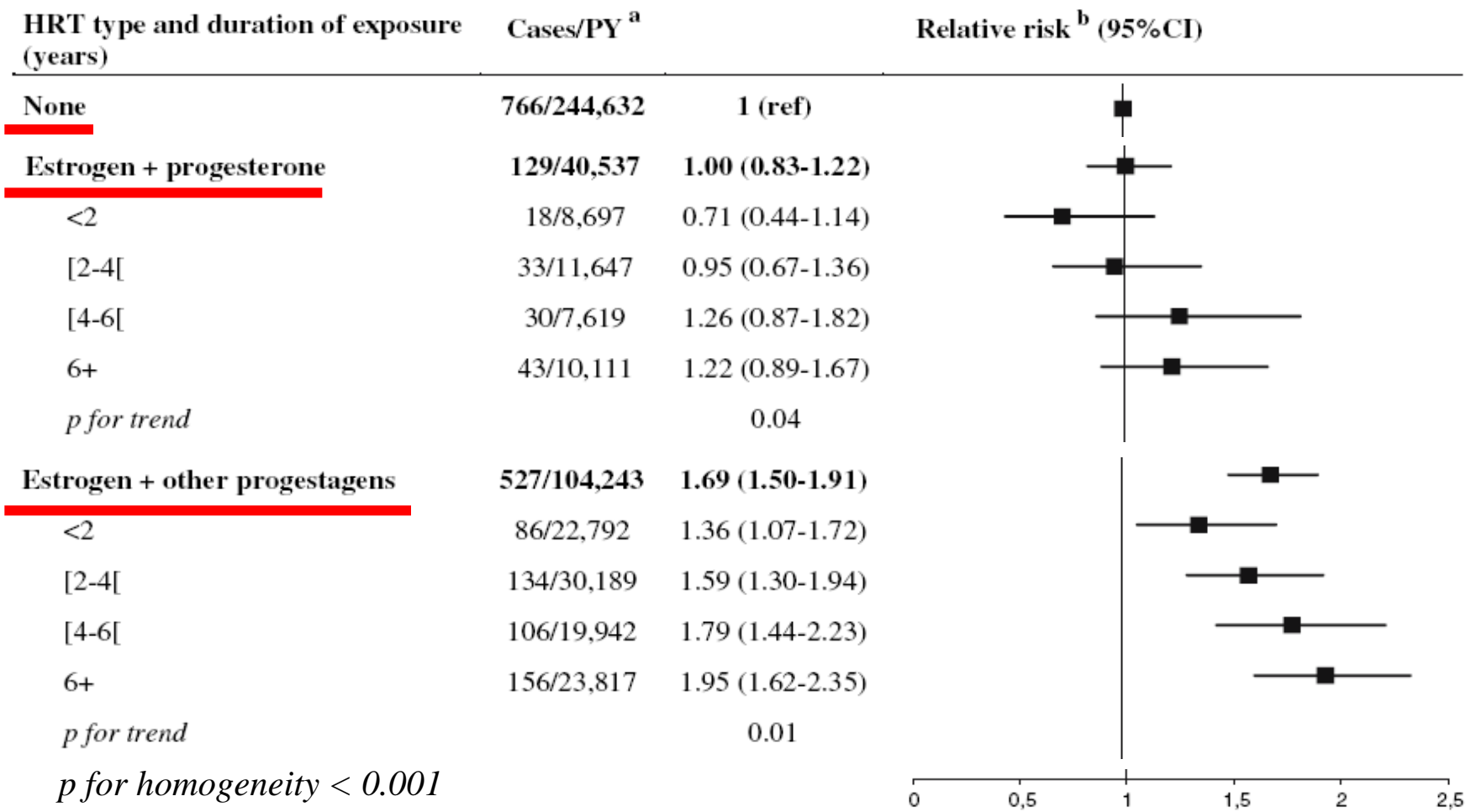
Après 4 ans (median):

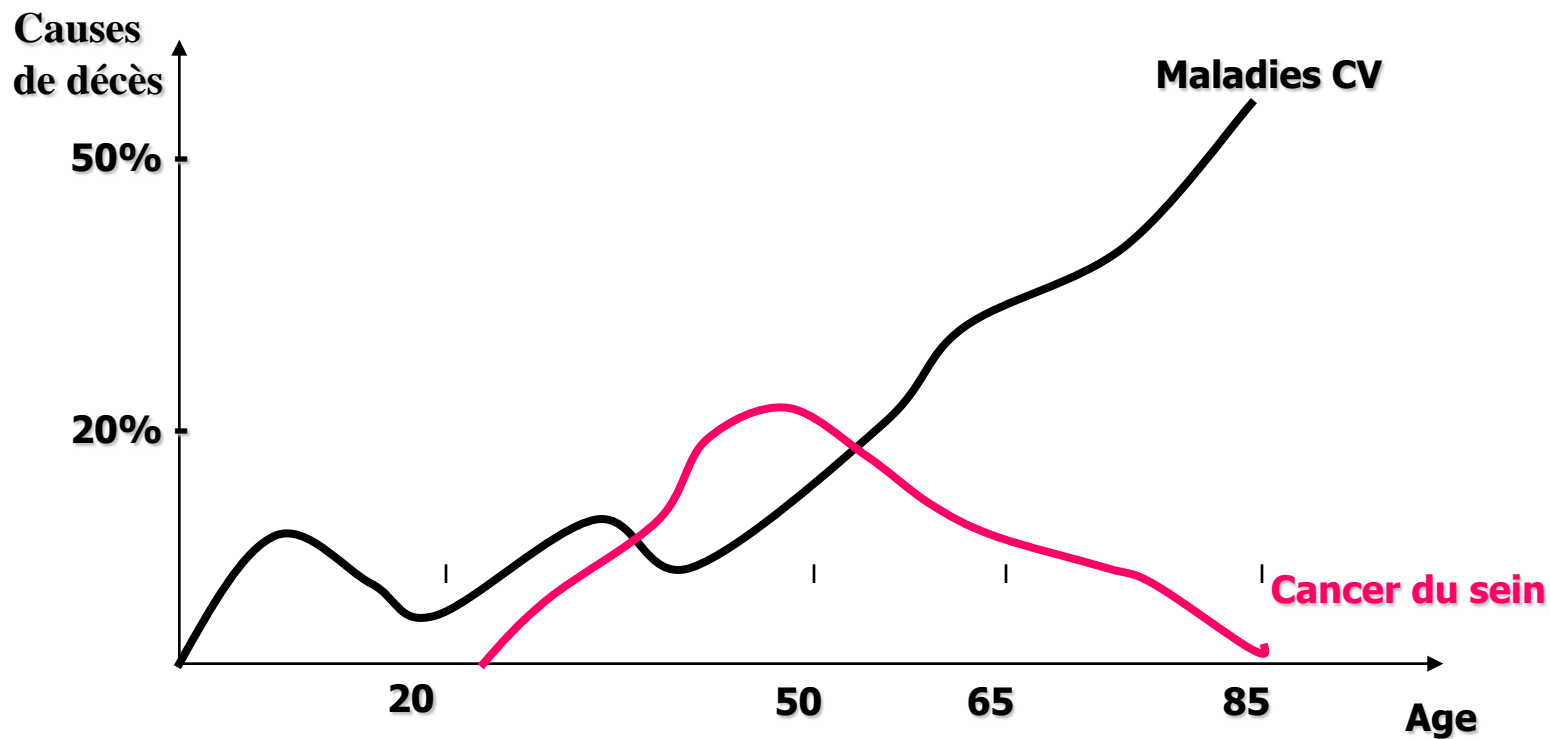
	Pas de SH n=221	Avec SH n=221	CI	RR
Récidives	17 (8.0%)	39 (22.2%)	1.3 – 4.2	2.4
Décès	5	6		

Dans la plupart des cas: substitution hormonale combinée:

- 119 en continue
- 61 séquentiel
- 54 seulement œstrogènes

E3N : durée du traitement





- **SH et M. Alzheimer**
- Études d'observation: diminution du risque en cas du commencement tôt (périménopause ou ménopause) de SH

Zandi et al., 2002, Kawas et al., 1997; Maki et al., 2007

- SH tardive: effet inverse
- Pas d'études prospectives randomisées

Fréquence de la maladie d'Alzheimer

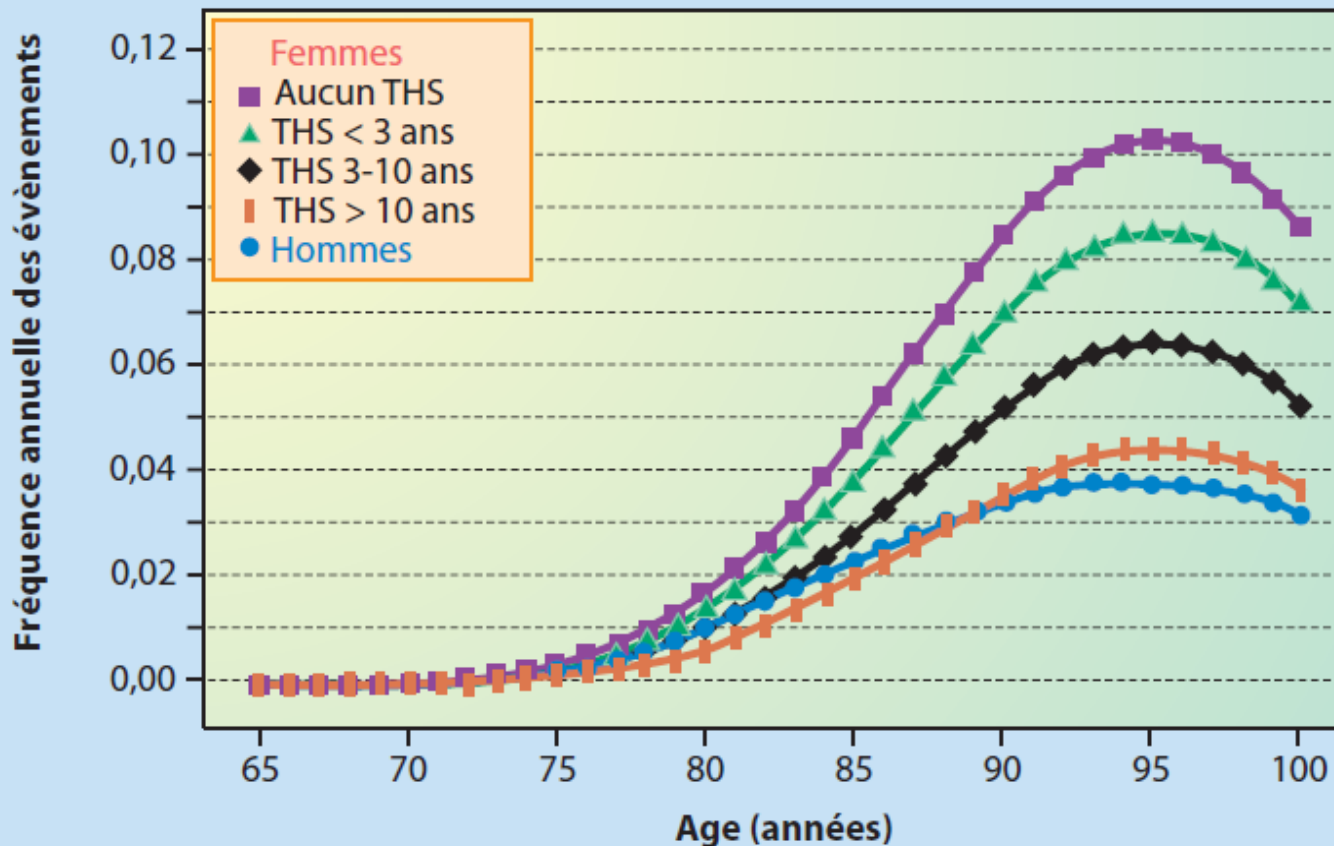


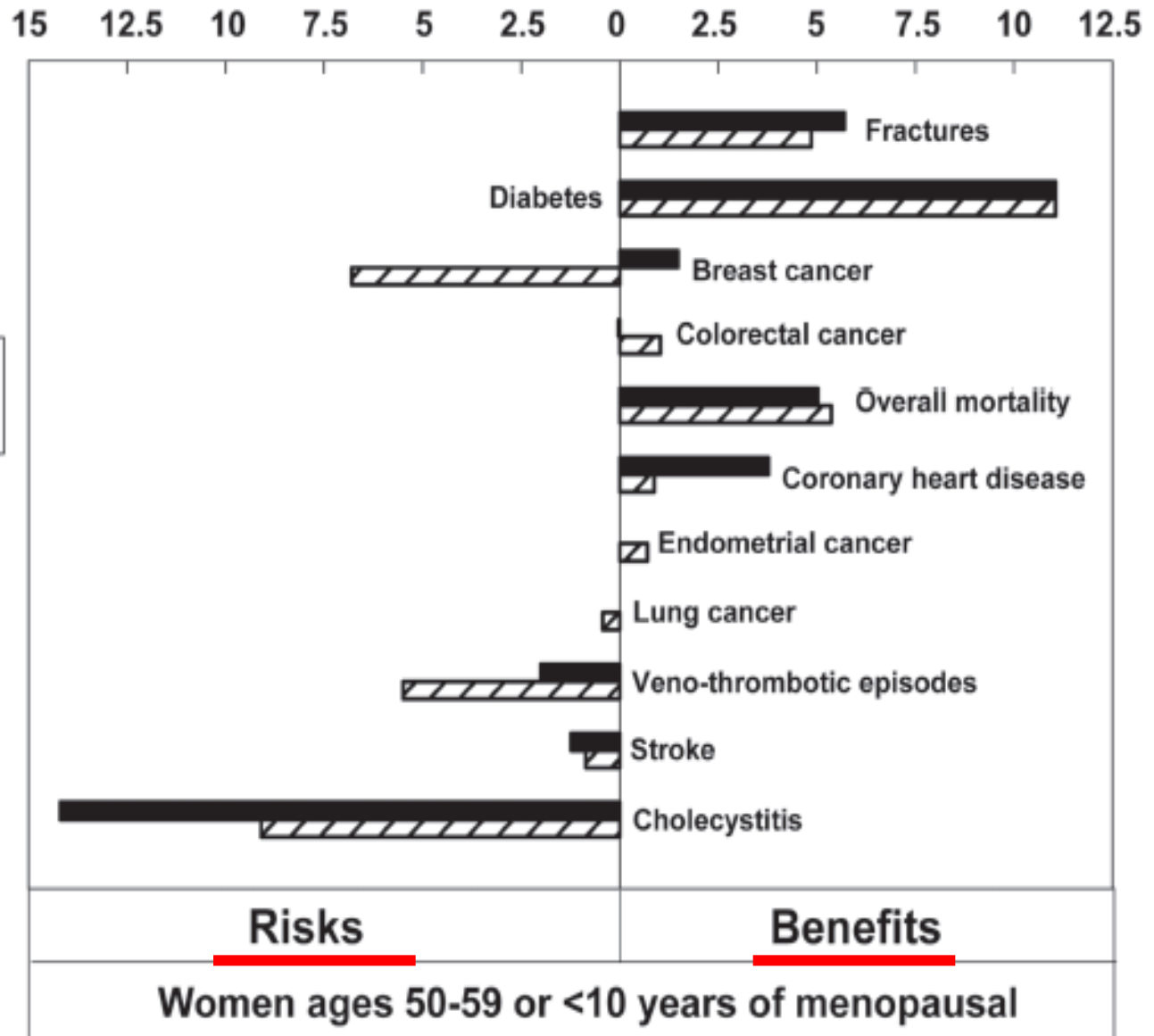
Figure 7.2 : Effet d'une hormonothérapie sur le risque de présenter une maladie d'Alzheimer. La diminution du risque est d'autant plus marquée que le début du traitement est précoce et la durée d'utilisation est longue. Les études *Cache County* et *Mirage-Study* sont deux études observationnelles qui montrent des résultats semblables. Ces deux essais ont tenu compte de la « fenêtre d'opportunité ». Toutefois, il n'existe aucune étude prospective randomisée contrôlée explorant ce domaine (d'après Zandi et al., JAMA 2002; 228:2123-29).

- **SH et cancer de l'endomètre**
- Si estrogène monothérapie:
augmentation significative du cancer
de l'endomètre
- Pas d'augmentation de risque en cas
de SH combinée (séquentielle ou
continue)

- **Règles générales:**
- **Dosage:** pas plus que nécessaire!
- **Pas de SH** si présence de **contre-indications**
- **Durée:** normalement 1-5 (-9) ans,
- **„Window of Opportunity“** (entre l'âge de 50 à 59 ans)

A

Number of women per 1,000 per 5 years of use



Rapport des cotes pour la mortalité totale

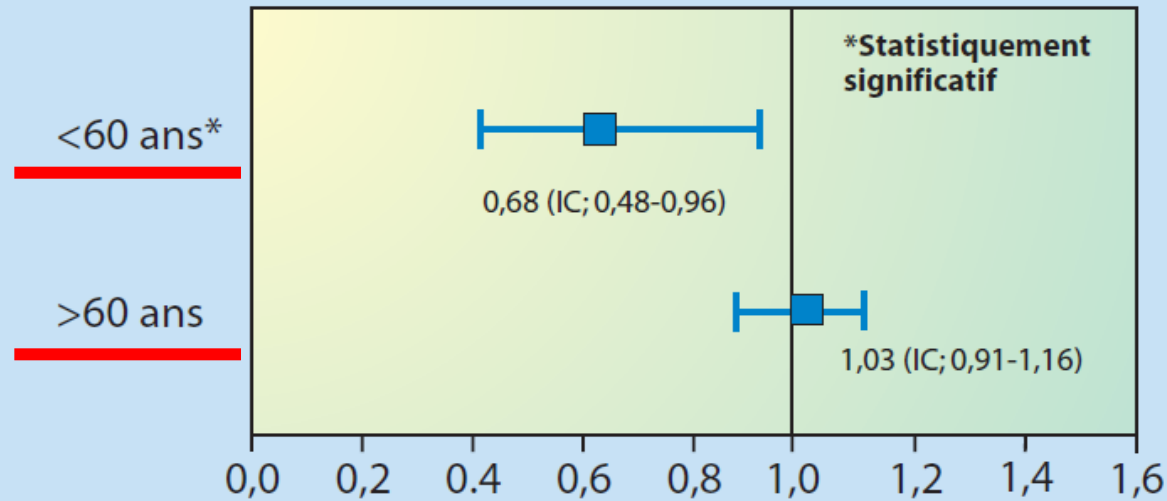


Figure 14.1 : Mortalité totale liée au THS chez les patientes plus jeunes et plus âgées (d'après Salpeter et al., J Gen Intern Med 2006;21:363-6).

Groupe d'âge de 50 à 59 ans
<ul style="list-style-type: none">• Réduction du risque de mortalité totale de 30 % (10 décès en moins sur 10 000 femmes)• significatif pour $p < 0,05$; non significatif pour $p < 0,01$
Groupe d'âge de 70 à 79 ans
<ul style="list-style-type: none">• 16 décès supplémentaires sur 10 000 femmes

Tableau 14.1 : WHI: Le THS et mortalité totale toute étiologie confondue (d'après Rossouw et al., JAMA 2007). Analyse combinée CEE/CEE + MPA vs placebo.

- **Indications:**
- **Aménorrhée primaire ou secondaire**
- **Ménopause précoce (avant 40 ans) ou Ménopause tôt (avant 45 ans)**
- **Ménopause vers 50 ans: Syndrome climatérique, qualité de vie détériorée**

- **Prévention primaire de l'ostéoporose (ménopause jusqu'à 10 ans après la ménopause): disputé.**

- **Contre-indications à une SH**
- Saignement vaginal pas clair
- Hyperplasie endométriale non-traitée
- Tumeurs hormono-dépendantes actives
- Tumeurs hormono-dépendantes dans l'anamnèse (p.ex. cancer du sein, cancer de l'endomètre)

- Status après MTE
- Événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire (aigu ou status après)
- Hypertonie artérielle non-traitée
- Maladie du foie active
- Porphyrria cutanea tarda

- **Investigations avant et pendant toute SH**
- **Anamnèse** précise
- **Évaluation** bénéfices - risques
- **Counselling** sur le style de vie
- **Selon anamnèse:**
éventuellement bilan hormonal,
éventuellement glycémie, éventuellement
status lipidique

- **BMI, TA, pouls, éventuellement circonférence abdominale**
- **Examen gynécologique avec frottis de PAP**
- **Echographie gynécologique**
- **Mammographie**

- **Suivi**
- Réévaluer l'indication à une substitution hormonale chaque année.

- Règles générales:
- **Dosage:** pas plus que nécessaire!
- **Pas de SH** si présence de **contre-indications**
- **Durée:** normalement 1-5 (-9) ans,
- „**Window of Opportunity**“ (entre l'âge de 50 à 59 ans)

- **Dosage: But = le plus bas**
- **Contrôle: clinique, dosage hormonal seulement dans les cas d'exception**

- **Femmes avec utérus:**

- Pérимénopause: cyclique-combiné (jusqu'à 2 ans après la ménopause)

- Postménopause: combiné, en continu, stérilet Mirena aussi possible.

- **Femmes sans utérus:**

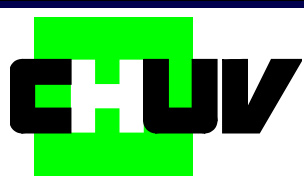
- Estrogène monothérapie

- **Administration:**
- **Systemique:**
 - ***Par voie orale*** (cp)
 - ***Transdermique*** (patches, gel)
- **Locale** (transvaginale: crème, ovules vaginaux)

- **Alternatives pour le traitement du syndrome climatérique:**
- Améliorer les „Life style factors“: perte de poids, sport, alimentation équilibrée!
- Cimicifuga racemosa, estrogénisation locale, Yoga, médecine chinoise, homéopathie, SSRI

- **Alternatives pour la prévention de l'ostéoporose:**
- Sport, exercices spécifiques, alimentation, Ca^{++} , vit. D
- Évtl. SERMs, biphosphanates, Rank-Ligand, (Strontiumranelat)

- **Prévention cardiovasculaire:**
- Perte de poids, sport, arrêt de fumée, alimentation saine!
- Évtl. traitement antihypertenseur et/ou antilipidique et/ou antidiabétique



Consultation de ménopause à l'UMR, Maternité, CHUV

- http://www.chuv.ch/dgo/dgo_home/umr/dgo-umr-menopause.htm
- Tél: +41 (0)21 314 32 76
- Fax: +41 (0)21 314 32 74 e-mail: umr@chuv.ch
- Adresse:
Maternité du CHUV
Avenue Pierre-Decker 2
1011 Lausanne, Suisse