

Fiche d'information aux patientes, éditée par le GEMVI en 2016

Madame,

Le Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillessement hormonal (GEMVi) vous propose une information concernant la ménopause, ses effets et son éventuel traitement. Après lecture de ce document, notez les questions que vous poserez à votre médecin, seul habilité à répondre à vos interrogations personnelles.

LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE

Qu'est ce que la ménopause ?

La ménopause correspond à l'arrêt du fonctionnement de l'ovaire qui survient vers l'âge de 50 ans et qui se traduit par l'arrêt des règles et la perte de la fonction de reproduction. Pour parler de ménopause « installée », il est d'usage d'attendre 1 an après l'arrêt des règles.

La périménopause est la période qui précède l'arrêt des règles, et peut se prolonger jusqu'à un an après les dernières règles. Pendant cette période, les cycles se raccourcissent, puis s'allongent, deviennent irréguliers. Les signes fonctionnels de ménopause peuvent apparaître, parfois plusieurs années avant la ménopause confirmée.

On parle de **ménopause précoce** ou mieux d'insuffisance ovarienne prématuré (IOP) pour les femmes qui sont ménopausées, en particulier de manière spontanée avant l'âge de 40 ans. Parfois, l'ovaire peut re-fonctionner pendant des périodes courtes après le début de la ménopause. C'est ce que l'on appelle la résurgence folliculaire (reprise transitoire de l'activité ovarienne).

Qu'appelle t-on syndrome climatérique ?

C'est l'association de symptômes qui marquent la période de la périménopause, puis de la ménopause confirmée.

Il existe 4 signes cliniques principaux et d'autres signes non spécifiques.

1. **Les bouffées vaso-motrices (BVM)** ou bouffées de chaleur. Elles peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit. Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, de tout le corps et s'étendant particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs.

2. **Les sueurs nocturnes** peuvent survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. Elles ont tendance à réveiller la femme. Elles s'associent à une sensation de chaleur.

3. **Les troubles génito-urinaires** avec essentiellement, la sécheresse vulvo-vaginale. Ces signes surviennent et s'aggravent avec la durée de la ménopause et occasionnent des douleurs lors des rapports sexuels et par voie de conséquence, une diminution du plaisir et du désir. La femme peut également se plaindre de troubles urinaires : infections et irritations urinaires, pertes d'urine à l'effort ou des besoins urgents d'uriner.

4. **Les douleurs articulaires** sont également fréquentes. Elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin (ou après immobilisation, par exemple en position assise) avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

D'autres signes peuvent être retrouvés mais sont moins spécifiques. Une baisse de la libido (désir sexuel) est fréquente et une peau plus sèche est aussi souvent notée. D'autres signes peuvent résulter d'un effet dit « domino », secondaires au réveil nocturne engendré par les BVM. Ce sont les troubles du sommeil, l'asthénie, la perte d'attention, la tendance dépressive, les pertes de

mémoire, les troubles de l'humeur, le caractère irritable.

La ménopause s'accompagne par ailleurs, la plupart du temps d'une redistribution des graisses qui ont tendance à se déposer sur le ventre, avec prise de poids qui débute souvent avant la ménopause confirmée, d'où l'importance de mesures de prévention (alimentaires et exercice physique).

Quel est l'impact de la ménopause sur la santé ?

En début de ménopause, ce sont essentiellement les signes fonctionnels indiqués ci-dessus.

La carence hormonale en estrogènes a également d'autres effets qui, chez certaines femmes, peuvent favoriser la survenue de véritables maladies (cf. infra).

Il s'agit :

- d'une accélération de la perte osseuse. Elle expose la femme à un **risque accru d'ostéoporose et de fractures**;

- d'une augmentation de la résistance à l'insuline avec **prédisposition au diabète de type II**;

- du développement de l'athérosclérose qui peut **favoriser la survenue d'une angine de poitrine, voire d'un infarctus**.

A plus long terme, les conséquences de la ménopause peuvent donc être :

1. L'atrophie génitale et la sécheresse vaginale qui s'aggravent avec la durée de la ménopause.

2. L'ostéoporose post-ménopausique : c'est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures.

Elle touche une femme sur quatre après la ménopause. Les fractures les plus fréquentes sont les fractures vertébrales, celles du poignet (fracture de Pouteau-Colles), ainsi que plus tard dans la vie, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Des fractures des côtes ou de l'extrémité supérieur de l'humérus peuvent également survenir.

Le dépistage du risque d'ostéoporose est possible par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par un examen d'ostéodensitométrie.

La possibilité de réaliser cette mesure de manière simple et non invasive a conduit à définir l'ostéoporose comme une diminution de la DMO de plus de 2.5 écarts-types de la valeur maximale d'une femme jeune (T-score). On parle ainsi d'ostéoporose « densitométrique » lorsque le T-score $\leq - 2,5$ sur au moins 1 des 2 sites osseux mesurés, colonne lombaire et/ou col du fémur en gardant le terme d'ostéoporose « fracturaire » en cas de fracture après faible traumatisme.

Les risques sont plus importants si vous abordez votre ménopause avec déjà une DMO diminuée et/ou si vous avez des facteurs de risque de fracture : si vous avez déjà fait une fracture ou avez un antécédent de fracture de hanche chez votre mère ou votre père, ou si vous êtes maigre. Un arrêt des règles prolongée de plus de 6 mois avant la ménopause ou une ménopause avant l'âge de 40 ans, la prise de certains traitements (agonistes du GnRH (décapeptyl, énanthone), corticoïdes, anti-aromatases...), sont également des facteurs de risque d'ostéoporose.

Parlez en à votre médecin qui saura vous orienter vers la réalisation d'une ostéodensitométrie.

3. Les maladies cardio-vasculaires : elles sont la conséquence de l'athérosclérose, en particulier au niveau des coronaires, ce qui vous expose à un risque d'infarctus du myocarde.

Avant la ménopause la femme a moins de risque de faire un infarctus que l'homme. Après la ménopause, ce risque augmente, et rattrape celui de l'homme

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations, elles-mêmes liées à la carence estrogénique :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total et de la fraction LDL qui représente le mauvais cholestérol, augmentation de la résistance à l'insuline et des triglycérides. Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité.

- Altérations directes de la paroi vasculaire : modifications de la résistance artérielle avec augmentation de la pression sanguine artérielle ; dysfonctionnements endothéliaux...

Un certain nombre d'études semble confirmer l'effet favorable des traitements par estrogènes chez la femme ménopausée en prévention de l'athérosclérose si ce traitement est donné précocement, dans la période dite de « **fenêtre d'intervention thérapeutique** », c'est à dire dans les 10 premières années de la ménopause.

4. L'altération des fonctions cognitives : la carence estrogénique est suspectée comme étant à l'origine d'une dégradation des fonctions cognitives après la ménopause (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait) ainsi que dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Il est cependant très difficile de faire la part de ce qui est attribuable à la ménopause et au vieillissement.

Une ménopause précoce s'accompagne d'un risque majoré de déclin cognitif et de démence et un traitement par les estrogènes au moins jusqu'à l'âge de 50 ans annule dans les études épidémiologiques d'observation ce sur-risque. Des études de même type suggèrent qu'un traitement hormonal administré précocement après le début de la ménopause pourrait diminuer le risque de maladie d'Alzheimer, mais nous ne disposons aujourd'hui d'aucune étude randomisée pour le démontrer avec certitude.

La prise en charge de la ménopause

Les règles hygiéno-diététiques : elles sont fondamentales.

- Il faut arrêter le tabac et les boissons alcoolisées doivent être limitées.
- Un régime pauvre en graisse et en sucre d'absorption rapide, riche en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits/jour est conseillé.
- Un apport suffisant en calcium et vitamine D est également recommandé : la quantité de calcium est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (Contrexeville, Hépar, Courmayeur).
Pour la vitamine D, une exposition au soleil de 15 à 30 mn/j peut suffire mais l'absorption cutanée diminue avec l'âge et compte tenu de la fréquence des déficits en vitamine D, un apport de 800 UI par jour ou de 100.000 UI de vitamine D3 par trimestre peut être conseillée, particulièrement durant les mois d'hiver.
- Une activité physique régulière est préconisée: 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique/semaine. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des

muscles qui sont aussi un facteur de prévention des fractures et des chutes.

Les traitements en dehors du traitement hormonal de la ménopause.

Pour les bouffées de chaleur, l'effet placebo améliore les symptômes dans 50% des cas. Les préparations à base d'herbes ou de plantes, contenant des phyto-estrogènes, de même que l'homéopathie, peuvent être prescrites.

La Haute Autorité de Santé a mis en garde contre les phyto-estrogènes en précisant qu'ils ne sont pas bien évalués.

Votre médecin peut vous proposer plusieurs types de traitement, mais seule la béta-alanine dont l'efficacité est limitée a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des BVM. Dans certaines conditions, il peut être amené à vous proposer un autre traitement, comme la clonidine, la gabapentine ou certains anti-dépresseurs (famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Ces traitements n'ont pas l'AMM pour le traitement des BVM mais ont montré dans différentes études, une efficacité supérieure à celle du placebo pour réduire leur fréquence. Leur utilisation doit néanmoins prendre en compte leurs effets secondaires potentiels et être discuté au cas par cas. Pour ceux proposées dans le traitement des états dépressifs, l'effet positif sur les BVM s'explique par le rôle de la sérotonine qui est impliquée dans leur survenue. Leur action est lente et il faut souvent attendre 2 à 3 mois pour obtenir une efficacité maximale.

Pour la sécheresse vaginale, les hydratants et lubrifiants vaginaux peuvent améliorer le confort sexuel. Les estrogènes par voie vaginale, habituellement deux fois par semaine, permettent de conserver la trophicité vulvo-vaginale et de lutter contre le syndrome uro-génital de la ménopause (sécheresse du vagin, infections urinaires fréquentes, envie pressante d'uriner...).

Pour l'incontinence urinaire, le traitement estrogénique local associé à une gymnastique des muscles pelviens est souvent efficace. Parlez en à votre médecin qui saura vous conseiller si besoin.

La prise en charge des problèmes sexuels doit être globale : il ne faudra pas oublier d'intégrer aux éventuels problèmes médicaux, l'environnement psycho-social et ne pas oublier l'importance du partenaire.

Le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) :

Il repose sur l'administration d'estrogènes pour pallier le déficit survenant après la ménopause et ses conséquences.

L'estrogène doit néanmoins être associé (si vous avez votre utérus) avec de la **progestérone** pour diminuer le risque de cancer de l'utérus (endomètre).

Il existe des contre-indications absolues, notamment un antécédent de cancer du sein, qui sont connues par votre médecin et qui les recherchera avant de vous proposer le THM.

L'intérêt pour le THM a été remis en question en 2002 suite à une grande étude américaine. La WHI (Women Health Initiative) était la 1^{ère} étude, à grande échelle, comparant un THM à un placebo.

Elle a montré que l'administration **d'estrogènes conjugués équinés par voie orale** (estrogènes extraits des urines de juments gravides) et d'un progestatif de synthèse, non utilisé en France, **l'acétate de médroxyprogestérone** entraînait une augmentation significative du cancer du sein, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et du risque thrombo-embolique veineux (phlébites et embolies pulmonaires).

Cette étude a cependant été réalisée chez des femmes majoritairement à distance de la ménopause (plus de 10 ans), d'âge moyen de 63 ans et dont 2/3 étaient en surpoids, dont 1/3 d'obèses, expliquant notamment la plus grande fréquence des accidents cardio-vasculaires chez les femmes traitées par rapport à celles ayant reçu le placebo. De plus, les doses d'hormones administrées étaient importantes pour cet âge.

1. Les modalités du THM :

En privilégiant l'association de l'**estradiol** (estrogène naturel de la femme) à la **progestérone** naturelle ou à un dérivé proche (rétro-progestérone) et en appliquant l'estrogène par voie percutanée ou transdermique, on réduit, voire on annule le risque thrombo-embolique veineux et d'accident vasculaire cérébral.

En débutant le THM dans les 10 ans après le début de la ménopause (au mieux dans les 5 ans), on respecte la fenêtre d'intervention thérapeutique. Les études les plus récentes ont

montré une balance bénéfices/risques positive pour le THM chez les femmes de 50 à 60 ans.

Chez la femme qui n'a plus d'utérus (hystérectomie), un traitement par l'estradiol seul (sans progestérone) est suffisant. En effet, le principal objectif de la prise de progestérone, en association aux estrogènes dans un THM, est de protéger l'utérus.

Certains schémas d'administration permettent d'éviter les règles : l'estradiol et la progestérone sont donnés de façon combinée (le même jour). La prescription discontinuée du THM (par exemple, 25j/mois) permet de réduire la quantité d'hormones prescrites.

2. Les bénéfices du THM :

Le THM a fait la preuve de son efficacité dans la correction des symptômes ménopausiques gênants, la prévention de l'atrophie vaginale, la prévention de la perte osseuse post-ménopausique et des fractures ostéoporotiques.

Il s'agit du **seul traitement ayant prouvé son efficacité pour diminuer de manière significative le nombre des fractures chez la femme de 50 à 60 ans**, même si l'incidence de ces fractures en début de ménopause est faible.

Une diminution du risque du cancer du colon a été montrée dans l'étude WHI, mais elle n'a pas été confirmée dans toutes les études, notamment les études européennes.

3. Les risques du THM :

Ils sont variables selon le type du THM, sa voie d'administration et en fonction de l'âge et de l'ancienneté de ménopause ainsi que de l'état de santé propre à chaque femme.

a) L'infarctus du myocarde :

Le THM n'est pas indiqué pour la seule prévention de l'infarctus du myocarde, en particulier si la femme présente déjà des lésions d'athérosclérose ou lorsqu'elle est à distance de la ménopause (plus de 10 ans). Néanmoins, les données les plus récentes indiquent qu'un THM pris précocement après la ménopause aurait un effet favorable en prévention primaire du risque d'infarctus.

b) Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Dans l'étude WHI, il existait un sur-risque d'AVC qui n'était pas influencé (contrairement au risque d'infarctus) par l'ancienneté de la ménopause. Néanmoins, chez une femme de moins de 60 ans ce risque est très faible. Des données plus

récentes suggèrent également qu'il est favorisé par les fortes doses et la voie orale des estrogènes, mais non par la voie cutanée.

c) Les maladies thromboemboliques veineuses :

Le risque (phlébite profonde, embolie pulmonaire) est augmenté d'un facteur 2 à 3 par les estrogènes par voie orale, surtout pendant la 1^{ère} année de traitement. Ce risque n'est pas présent lorsque les estrogènes sont donnés par voie cutanée et en association avec la progestérone ou des dérivés proches.

d) Les cancers gynécologiques hormonaux dépendants :

Ils sont le point le plus important à considérer.

o Cancer du sein

Dès 1999, l'étude d'Oxford a permis de préciser le risque absolu imputable au THM.

Il est de 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes prenant un THM pendant 5 ans, de 6 cas pour 1000 femmes prenant un THM pendant 10 ans et de 12 cas pour 1000 femmes traitées pendant 15 ans (en sachant que le risque hors THM, pour une femme entre 50 et 60 ans est de l'ordre de 50 cas pour 1000 femmes).

Ce risque se normalise 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement.

L'étude WHI a confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein associé au THM (plus 4 cas pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans). Les progestatifs de synthèse seraient impliqués dans l'augmentation de ce risque. Ils rendent de plus, le dépistage mammographique plus difficile en raison de leur impact sur l'augmentation de la densité mammaire.

Plus récemment, **il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein aux USA avec les estrogènes conjugués équinés seuls (sans progestatifs), et en France avec l'association de l'estradiol à la progestérone naturelle ou son isomère** (étude Française E3N et étude européenne EPIC pour des durée de traitement de 5 à 6 ans).

Il faut également insister sur le fait que le THM n'induit pas de cancer du sein mais peut stimuler un cancer microscopique. On dit qu'il est promoteur du cancer de sein, mais non inducteur. Le niveau de risque reste faible et équivalent à une femme sans traitement qui consommerait 3 unités d'alcool par jour. Il correspond au risque associé à chaque année de ménopause retardée. Par exemple, une femme dont la ménopause

survient à 58 ans a le même risque de cancer du sein qu'une femme ménopausée à 50 ans et qui prendrait un THM pendant 8 ans.

Il n'y a pas de sur-risque chez les femmes obèses qui ont cependant un risque de base plus augmenté. La perte de poids, l'exercice physique diminuent les risques.

o Cancer de l'endomètre (utérus) :

Les estrogènes, lorsqu'ils sont donnés seuls, augmentent le risque de cancer de l'endomètre. L'adjonction d'un progestatif doit donc être systématique, **au minimum 12 jours par mois**. Il peut être conseillé une échographie de surveillance de l'endomètre après 5 ans de THM. Chez la femme hystérectomisée, l'addition d'un progestatif n'est pas nécessaire.

o Cancer de l'ovaire :

Une analyse 2015 montre une augmentation du risque de cancer de l'ovaire associé au THM. Le sur-risque est évalué à 1 cas supplémentaire pour 10 000 femmes par année de THM. Il n'a pas été observé dans l'étude WHI pour 5 ans de traitement. Il faut consulter en cas de troubles digestifs nouveaux, d'aggravation d'une constipation ou de douleurs pelviennes, que ce soit avec ou sans THM.

e) D'autres risques existent : augmentation des lithiases hépato-vésiculaires (essentiellement avec les traitement par voie orale), augmentation de la taille des fibromes, stimulation de l'endométriase.

f) En cas de saignements anormaux, spotting ou métrorragies, il est indispensable de consulter votre médecin pour éliminer un problème utérin ou ovarien. Cela peut être aussi un effet secondaire du traitement à évaluer avec votre médecin.

g) Le THM ne fait pas grossir. La prise de poids péri-ménopausique est parfois au contraire limitée par le traitement.

4. La durée du THM :

Il n'y a pas en théorie de durée maximale de prise d'un THM.

Selon les recommandations de la HAS, il doit être prescrit tant que durent les symptômes avec une adaptation de la dose minimale efficace qui peut varier avec le temps.

Une réévaluation annuelle de la balance bénéfique/risque doit être faite, notamment après 5

ans de traitement en raison de la possible augmentation du risque de cancer du sein après cette durée.

De nombreux gynécologues prolongent les traitements hormonaux bien au delà des 5 ans en intégrant la notion de qualité de vie, les risques ostéoporotiques et d'athérosclérose.

5. Le suivi des femmes ménopausées :

Il est conseillé de faire un examen clinique général, gynécologique et mammaire annuel.

L'entretien doit identifier les antécédents personnels et familiaux de maladies qui peuvent conditionner votre prise en charge. En cas de THM, il doit rechercher des symptômes anormaux (saignements, douleurs mammaires).

La mesure du poids et de la taille, tout comme celle de la tension artérielle doit faire partie de l'examen clinique.

Les frottis cervico-vaginaux seront répétés tous les 3 ans, de même la mammographie est pratiquée tous les 2 ans de 50 à 74 ans. Au delà le dépistage devient individuel et doit tenir compte

des facteurs de risques propres à chaque femme.

Une mesure de la DMO est recommandée en début de ménopause (surtout en cas de facteurs de risque) pour évaluer le risque d'ostéoporose. Si vous débutez la ménopause avec un capital osseux déjà abaissé, un traitement de prévention de la perte osseuse, notamment par le THM doit être discuté.

Une perte de plus de 4 cm par rapport à la taille adulte ou de plus de 2 cm entre 2 mesures avec la même toise doit faire suspecter une fracture vertébrale (appelée à tort « tassement vertébral »). Un bilan osseux et un examen radiographique du rachis de profil ou une morphométrie vertébrale (VFA) en complément de l'examen de densité osseuse sont recommandés.

Un bilan biologique pour dépister un diabète ou une hyperlipémie est conseillé en début de ménopause, puis en fonction des facteurs de risque et de la prise ou non d'un THM.

Enfin, en cas de signes d'appel, une échographie pelvienne permet de vérifier l'absence de pathologie de l'utérus et des ovaires.

En conclusion, le THM a été rejeté en 2002 après la publication de l'étude WHI, grande étude, mais basée sur la prise d'estrogènes équinés par voie orale associés à un progestatif de synthèse qui augmente les risques cardio-vasculaire et mammaire, et d'autant que le traitement avait été débuté tardivement, plus de 10 ans après la ménopause.

En 2016, toutes les sociétés savantes de ménopause reconnaissent que la **balance bénéfices/risques du THM est favorable chez les femmes de 50 à 60 ans** (ou de moins de 10 ans de ménopause) en l'absence de contre-indication.

Le GEMVi souligne l'importance :

- de l'utilisation **des hormones « naturelles »** de la femme (estradiol et progestérone) à dose minimale efficace;
- de l'utilisation préférentiellement **cutanée des estrogènes** pour diminuer le risque veineux;
- d'une administration lorsque nécessaire, **en début de ménopause** : il protège de la perte osseuse et du risque de fractures précoces et diminue le risque d'athérosclérose et coronariens.

Ce document a pour but de vous donner toutes les informations nécessaires pour vous aider à bien vivre votre ménopause et à prendre un THM si vous en ressentez le besoin.

Néanmoins, seul votre médecin pourra choisir avec vous les modalités qui vous conviendront le mieux.

Le THM doit être adapté à chaque femme, il s'agit d'un **traitement sur « mesure »**.

Pour toutes questions complémentaires, consulter le site du GEMVi : www.gemvi.org