

Gynécologie Les fluctuations hormonales de la périménopause sont à l'origine de différents troubles susceptibles de mettre à mal la qualité de vie des femmes. Cette période qui dure plusieurs années doit bénéficier de soins spécifiques.

LA PRISE EN CHARGE DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

Dr Pascale Naudin-Rousselle (rédactrice, fmc@legeneraliste.fr), sous la responsabilité scientifique du **Pr Anne Gompel** (unité de Gynécologie endocrinienne, université Paris-Descartes, INSERM UMR5 938, hôpitaux universitaires Cochin Hôtel-Dieu Broca, 53 avenue de l'Observatoire, 75679 Paris Cedex 14 : courriel : anne.gompel@cch.aphp.fr)

La périménopause, ou période de transition ménopausique, débute au moment où s'installe la réduction de l'activité ovarienne, et se termine 12 mois après les dernières règles. Débutant généralement après 40 ans, sa durée est très variable selon les femmes. La préménopause inclut la période de déclin de la fonction ovulatoire, mais prend fin avec les dernières menstruations. **En France, l'âge moyen de la ménopause, qui reflète l'épuisement total du capital folliculaire ovarien, est de 51 ans (1).**

La périménopause s'accompagne de signes fonctionnels et de manifestations cliniques altérant de façon plus ou moins importante la qualité de vie. C'est aussi à ce moment-là, vers 45-50 ans, que doivent être pris en compte les risques vasculaire, oncologique et ostéoporotique.

LE DIAGNOSTIC EST TOUJOURS CLINIQUE Les troubles du cycle

→ Le vieillissement ovarien s'associe à des fluctuations hormonales perturbant le bon déroulement des cycles menstruels, et à des troubles de l'ovulation. Il n'est influencé ni par le nombre de grossesses, ni par la prise de contraceptifs oraux. Durant cette période, certains cycles sont ovulatoires, d'autres non, jusqu'à l'anovulation définitive.

→ En préménopause, les troubles du cycle évoluent en trois phases (1) (voir encadré 1, page 24). La première est celle du raccourcissement des cycles menstruels, leur durée n'excédant pas 25 jours, mais pouvant être plus courte. Aucun autre signe clinique n'est présent. La deuxième phase se caractérise par des cycles anarchiques, globalement plus longs, souvent associés à des signes cliniques d'hyperestrogénie. Peu à peu, les cycles s'allongent pour aboutir parfois à des aménorrhées de plusieurs mois. Hyper- et hypoestrogénie peuvent alterner, les signes d'hypoestrogénie devenant de plus en plus présents en fin de cycle. C'est la troisième phase.

Des symptômes fluctuants

Hormis les troubles du cycle, les phases d'hyperestrogénie - relative ou absolue - et d'insuffisance lutéale déterminent le tableau clinique.

→ **Les ménométrorragies** sont fréquentes durant

la périménopause. Les ménorrhagies (augmentation de l'abondance et de la durée des règles (> 7 jours) et les métrorrhagies (survenue de saignements gynécologiques en dehors de la période des règles) sont à explorer systématiquement avant de conclure à des saignements d'origine fonctionnelle (voir chapitre suivant). Les spanioménorrhées sont plutôt le fait de la troisième phase de la périménopause (hypoestrogénie + insuffisance lutéale).

→ **Les manifestations d'hyperestrogénie** induisent des troubles à type de syndrome prémenstruel : mastodynies, ballonnement abdominopelvien, nervosité, irritabilité, anxiété, prise de poids (voir encadré 2, page 25), rétention hydrosodée.

→ **Les bouffées de chaleur et les troubles vasomoteurs** correspondent aux périodes d'hypoestrogénie. Ils peuvent apparaître dès 40 ans, précédant de plusieurs mois ou années la ménopause confirmée, et persister plusieurs années une fois la ménopause installée. Des données américaines indiquent ainsi que 35 à 50 % des femmes en périménopause et 30 à 80 % en post-ménopause présentent des troubles vasomoteurs (2). Ceux-ci ne sont donc pas spécifiques de la ménopause mais témoignent de l'existence d'une insuffisance ovarienne.

Les autres signes d'hypoestrogénie sont la **spanioménorrhée, la sécheresse vaginale** (7 à 39 % des femmes en périménopause, 17 à 30 % après la ménopause [2]), **les troubles urinaires, la baisse de la libido**. Ils sont fréquemment associés à une asthénie, à des troubles de l'humeur avec tendance dépressive, et à des troubles du sommeil, notamment en cas de bouffées de chaleur nocturnes. La qualité de vie peut en être gravement altérée.

→ « **Le diagnostic de périménopause est donc clinique**, souligne le Pr Gompel. *L'interrogatoire doit préciser les caractéristiques des cycles et des saignements – méno- et/ou métrorrhagies – ainsi que leur éventuelle association à des douleurs pelviennes ou à des signes d'infection. Il recherche aussi la présence des autres symptômes liés aux fluctuations hormonales. Celles-ci favorisent l'apparition de pathologies bénignes mammaires (mastodynies, kystes mammaires) ou endométriales, qu'il convient de dépister.* »

→ Il n'est pas possible de prédire l'âge exact de survenue de la ménopause confirmée, mais : ●●

LE DIAGNOSTIC DE PÉRIMÉNOPAUSE EST CLINIQUE ET AUCUN DOSAGE HORMONAL N'EST JUSTIFIÉ.

LIENS D'INTÉRÊTS

Le Pr Anne Gompel n'a pas déclaré ses liens d'intérêt.

– l'existence d'une aménorrhée ou de troubles des cycles depuis 3 à 11 mois prédit la ménopause dans les 4 ans en moyenne.

– la présence de la glaire cervicale lors de l'examen gynécologique permet, chez une femme en aménorrhée et souffrant de signes climactériques, d'affirmer la persistance de l'activité ovarienne et d'exclure la ménopause. Idem si la patiente se plaint de mastodynies.

– **si les cycles sont très longs, la réalisation d'un test aux progestatifs est très utile.** Un test positif, défini par la survenue d'une hémorragie de privation après l'arrêt d'un traitement par 10 jours de progestatifs, reflète une imprégnation estrogénique. Un test négatif (absence d'hémorragie de privation 3 mois de suite) rend très probable le diagnostic de ménopause, même si, stricto sensu, ce diagnostic ne peut être posé que de façon rétrospective 12 mois après les dernières menstruations.

→ La consultation de la cinquantaine est aussi l'occasion de faire le point avec la patiente sur les facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi que sur les risques de cancer (sein, col utérin, endomètre) et d'ostéoporose. La prise de poids à cette période de la vie est en effet associée à l'apparition d'une insulino-résistance et à des modifications du profil métabolique (voir encadré 2).

QUELS EXAMENS PARACLINIQUES EN PÉRIMÉNOPAUSE ?

Aucun dosage hormonal

Les recommandations de 2005 de la HAS (4) sur les dosages de FSH et de LH sériques chez la femme à partir de 45 ans sont toujours d'actualité. **Ces dosages ne sont d'aucune aide pour le diagnostic de périménopause ou de ménopause et ne sont pas recommandés.** « Les taux sont en effet trop fluctuants, et ce bien avant la ménopause, pour que ces dosages soient contributifs. Tout au plus peut-on les demander devant une femme jeune en aménorrhée prolongée. Quant aux dosages de l'inhibine B et de l'hormone antimüllérienne, ils ne sont pas plus pertinents. »

Chez la femme hystérectomisée, la HAS admet la possibilité de doser la FSH et l'estradiol. « Mais

même dans ce cas de figure, il n'est pas possible de s'affranchir des fluctuations hormonales, qui rendent difficile l'interprétation de ces examens. Même chose pour les tests urinaires (qui détectent la FSH urinaire) vendus en pharmacie. »

Frottis et mammographie

La consultation permet de vérifier si la patiente bénéficie d'un frottis cervico-utérin selon le rythme recommandé (un frottis tous les 3 ans), en dépistage du cancer du col utérin.

« S'agissant du risque de cancer du sein, je conseille à mes patientes de réaliser une mammographie tous les 2 ou 3 ans à partir de 40 ans. Une revue de la littérature menée par l'US Preventive Services Task Force (USPSTF, 5) indique en effet que le dépistage mammographique entre 39 et 49 ans est, avec un risque relatif de mortalité par cancer du sein, égal à 0,85 chez les femmes dépistées (réduction du risque de 15 %), au moins aussi intéressant qu'après 50 ans (RR = 0,86 entre 50 et 59 ans ; RR = 0,68 entre 60 et 69 ans), âge à partir duquel les patientes peuvent recourir au dépistage organisé. » Les recommandations américaines de l'USPSTF sur le dépistage du cancer du sein (6) précisent toutefois que le dépistage mammographique effectué tous les 2 ans entre 40 et 49 ans ne doit pas être systématique mais relève d'une décision au cas par cas évaluant le rapport bénéfice risque de chaque patiente.

Ménométrorragies : l'échographie s'impose

Le diagnostic de ménométrorragies fonctionnelles ne peut être qu'un diagnostic d'élimination.

« Un bilan étiologique comportant une échographie pelvienne, voire une hystérocopie, doit être systématiquement demandé en cas de saignements anormaux, même si ce symptôme est très prévalent en période de périménopause. » Le but est d'éliminer un cancer de l'endomètre, mais également de diagnostiquer d'éventuelles pathologies bénignes utérines : hyperplasie endométriale, polypes, myomes, adénomyose, favorisées par les variations hormonales. L'échographie permet également de rechercher des kystes ovariens, voire un cancer de l'ovaire.

LA CONSULTATION DE LA CINQUANTAINE EST L'OCCASION DE FAIRE LE POINT AVEC LA PATIENTE SUR LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE, AINSI QUE SUR LES RISQUES DE CANCER (SEIN, COL UTÉRIN, ENDOMÈTRE) ET D'OSTÉOPOROSE.

◆ E1. LES FLUCTUATIONS HORMONALES DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

• **Durant la première phase de la périménopause, le raccourcissement des cycles** est en rapport avec une élévation du taux plasmatique de FSH (follicle stimulating hormone) en début de cycle (début de l'inhibition du rétrocontrôle), responsable d'une accélération de la maturation folliculaire, et donc d'un pic ovulatoire d'estradiol plus précoce. D'où un raccourcissement de la première partie du cycle (phase folliculaire), l'ovulation survenant vers le 10^e jour. La phase lutéale (14 jours) est inchangée. **L'élévation de la FSH est le premier témoin du vieillissement ovarien et débute vers l'âge de 35 ans.**

• **L'augmentation progressive de la longueur**

des cycles et leur irrégularité au cours de la 2^e phase de la transition ménopausique sont liées à un allongement de la phase folliculaire (~ 25 j) associé à un raccourcissement de la phase lutéale (~ 10 j). Ces anomalies sont dues à la médiocrité des ovulations, ce qui se traduit par la formation d'un corps jaune déficient. **Durant cette phase, le taux de FSH plasmatique continue à augmenter, celui de progestérone diminue et celui de l'estradiol s'élève anormalement,** induisant l'apparition de signes cliniques d'hyperestrogénie.

• **Au cours de la 3^e phase, les ovulations se font de plus en plus rares,** d'où l'allongement

des cycles, la phase lutéale finissant par disparaître totalement. Des périodes d'hyperestrogénie peuvent être suivies de périodes de faible production d'estrogènes, la tendance allant vers une hypoestrogénie de plus en plus marquée (estradiol < 30 pg/ml lorsque la ménopause est installée). **Le taux de FSH continue à progresser** (pour dépasser 40 UI/l une fois la ménopause confirmée), et la LH (lutéinizing hormone) s'élève à son tour.

• **Au fur et à mesure de la raréfaction des follicules ovariens,** le taux d'inhibine B diminue ainsi que celui de l'hormone antimüllérienne. Enfin, il existe une chute des androgènes d'origine ovarienne.

QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

Des progestatifs essentiellement

→ Le traitement des symptômes de la périménopause repose surtout sur les progestatifs. Ils permettent de rétablir le cycle (si le test à la progestérone s'est avéré positif) et sont efficaces sur les mastodynies, les ménométrorragies, et les troubles vasomoteurs.

→ Parmi les macroprogestatifs, on dispose d'une part de la progestérone naturelle et de ses dérivés (dydrogestérone), et d'autre part des progestatifs synthétiques : chlormadinone et médrogestone pour les prégnanes, nomégestrol et promégestone pour les norprégnanes. **La progestérone naturelle peut être administrée soit sous forme orale, soit sous forme vaginale**, celle-ci représentant une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires (sommolence après absorption par voie orale).

→ **Deux schémas d'administration sont possibles.** « À titre substitutif, les progestatifs sont administrés du 16^e au 25^e jour du cycle. Ce schéma peut suffire par exemple à faire disparaître les signes climatiques, mais n'est pas contraceptif. » Il est efficace également en cas de syndrome prémenstruel ou de mastodynies, quitte à augmenter la durée de traitement si nécessaire, ainsi que pour prévenir une hyperplasie de l'endomètre. « Si la femme souhaite une contraception, et si son profil clinique et métabolique le permet, on utilise les progestatifs de synthèse à titre antigonadotrope 20 jours sur 27, à débiter le premier jour du cycle. Globalement, avec l'avancée en âge, les besoins en progestérone diminuent. Car plus l'on se rapproche de la ménopause, plus l'hypoestrogénie prédomine et moins l'inflation estrogénique se manifeste. La durée du traitement progestatif (10 à 20 jours par mois) doit donc être adaptée en conséquence. »

La contraception

La prise de contraceptifs estroprogestatifs en périménopause, bien que non formellement contre-indiquée, **n'est pas recommandée en raison du surrisque cardiovasculaire et cancéreux auquel elle expose les utilisatrices** (7). « La contraception microprogestative, bien que possible, génère souvent une inflation estrogénique, et on lui préfère la contraception par un macroprogestatif de type prégnane ou norprégnane (hors AMM). La pose d'un dispositif intra-utérin est une bonne solution si la femme le tolère bien. » Le DIU au lévonorgestrel est intéressant en cas d'adénomyose, de ménorragies, ou d'hyperplasie endométriale.

Les autres traitements

→ **Les estrogènes topiques** sont utiles en cas de sécheresse vaginale.

→ **L'acide tranexamique est efficace sur les ménométrorragies.** Si celles-ci persistent, le bilan étiologique doit être poussé. Chez les femmes sous progestatifs, les ménométrorragies peuvent provenir d'une atrophie endométriale nécessitant de changer de molécule ou de réduire la durée mensuelle de traitement. Dans de rares cas, on associe au progestatif une faible dose d'estrogènes. Dans

◆ E2. PÉRIMÉNOPAUSE ET PRISE DE POIDS

- D'après une récente revue de la littérature (3), **la prise de poids à la cinquantaine, d'environ 0,5 kg/an, est davantage liée à l'âge de la femme qu'à l'approche de la ménopause.** En effet, l'index de masse corporelle ne diffère pas entre les femmes non ménopausées et ménopausées, après ajustement pour l'âge et les autres covariables.
- En revanche, **les modifications hormonales à la ménopause sont associées à une évolution de la composition corporelle, avec augmentation de la graisse totale et de la graisse abdominale.** Chez l'animal, la carence estrogénique, en modifiant la captation des lipides circulants, favorise l'accumulation des graisses abdominales centrales. L'hypoestrogénie est, par ailleurs, associée à une baisse de la dépense énergétique, ce qui influe sur le comportement alimentaire et la taille des repas. *A contrario*, l'administration d'estradiol limite l'accroissement de la graisse abdominale. Les études dans l'espèce humaine montrent que la redistribution de la masse grasse à l'abdomen s'accompagne d'un changement de phénotype, qui de gynoïde devient androïde, avec comme corollaire **une modification du profil métabolique (dyslipidémies, résistance à l'insuline, diabète de type 2, syndrome métabolique) et une augmentation du risque cardiovasculaire.**
- Les autres facteurs influençant la prise de poids vers 50 ans sont le niveau faible d'activité, une parité élevée, les antécédents familiaux d'obésité, le mariage à un âge jeune, le bas niveau socio-éducatif, la dépression, la prise de certains traitements (psychotropes, chimiothérapie...).
- Inversement, **un poids plus élevé à l'âge adulte est associé à un âge plus tardif de la ménopause naturelle**, mais il faut tenir compte également des prédispositions génétiques, du développement lors de la vie intra-utérine et des pathologies ovariennes infracliniques. L'obésité constitue un facteur de risque indépendant d'avoir des symptômes vasomoteurs plus sévères, une dysfonction sexuelle ou une incontinence urinaire. **Mais les femmes obèses semblent se déminéraliser plus lentement pendant la périménopause que les femmes non-obèses.**

certain cas de ménométrorragies rebelles, on peut être amené à intervenir chirurgicalement.

→ **Les phytoestrogènes ne sont à déconseiller qu'en cas d'authentique contre-indication aux estrogènes.** Les autres traitements utilisés pour combattre les bouffées de chaleur – bêta-alanine, clonidine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline – n'ont pas l'AMM dans cette indication, en dehors de la bêta-alanine. En pratique, ils sont employés lorsque la ménopause est confirmée, et non en périménopause, chez des femmes ayant des contre-indications formelles aux estrogènes. Leur efficacité est plus modeste et lente (2/3mois) avec des effets secondaires possibles. L'estradiol reste la molécule la plus active sur les signes climatiques.

→ À noter que comme pour les ménométrorragies persistantes, les troubles du climatère résistant aux progestatifs peuvent nécessiter l'adjonction d'une faible dose d'estrogènes, mais cette modalité thérapeutique n'est pas habituelle. « *Quoi qu'il en soit, si la femme envisage de prendre un traitement hormonal de la ménopause pour traiter ses troubles climatiques, celui-ci ne doit pas être prescrit avant la ménopause confirmée, et il faut garder présent à l'esprit que les bouffées de chaleur peuvent précéder de plusieurs années la ménopause.* »

→ **La prise de poids implique de rééquilibrer l'alimentation et de pratiquer régulièrement une activité physique**, celle-ci pouvant par ailleurs se montrer efficace sur les troubles vasomoteurs. ◆

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Maitrot-Mantelet L, Gompel A et al. Ménopause. EMC - Traité de Médecine Akos 2012;7(4):1-8 [Article 3-0680].
- 2- NIHS Panel. NIHS Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med* 2005;12 : 1003-14.
- 3- Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P et al as the Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *CLIMATE-RIC* 2012;15 : 419-29. Traduction : Pr Gompel A.
- 4- HAS. Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes à partir de 45 ans. Janvier 2005.
- 5- Nelson HD et al. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2009;151 : 727-37.
- 6 - U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer : U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;151 : 716-726.
- 7- AFSSAPS, ANAES, INPES. Recommandations. Décembre 2004.