

MÉNOPAUSE

TRAITEMENTS ET SURVEILLANCE

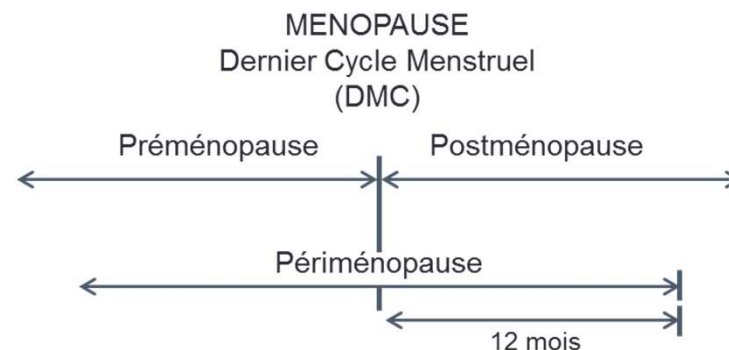
Mai 2016 Hà Nội

Dr Charlotte PAUL

Gynécologie Médicale

Définitions OMS 1996

- **Ménopause** : arrêt définitif des menstruations
 - Aménorrhée persistante **12 mois** faisant suite au Dernier Cycle menstruel (DMC)
 - Age de survenue : 51 ans en moyenne
- **Préménopause** : Période couvrant le début de réduction de l'activité ovarienne et l'apparition des premières manifestations cliniques de la ménopause
- **Périménopause** : Période précédant la ménopause et 12 mois suivant le DMC



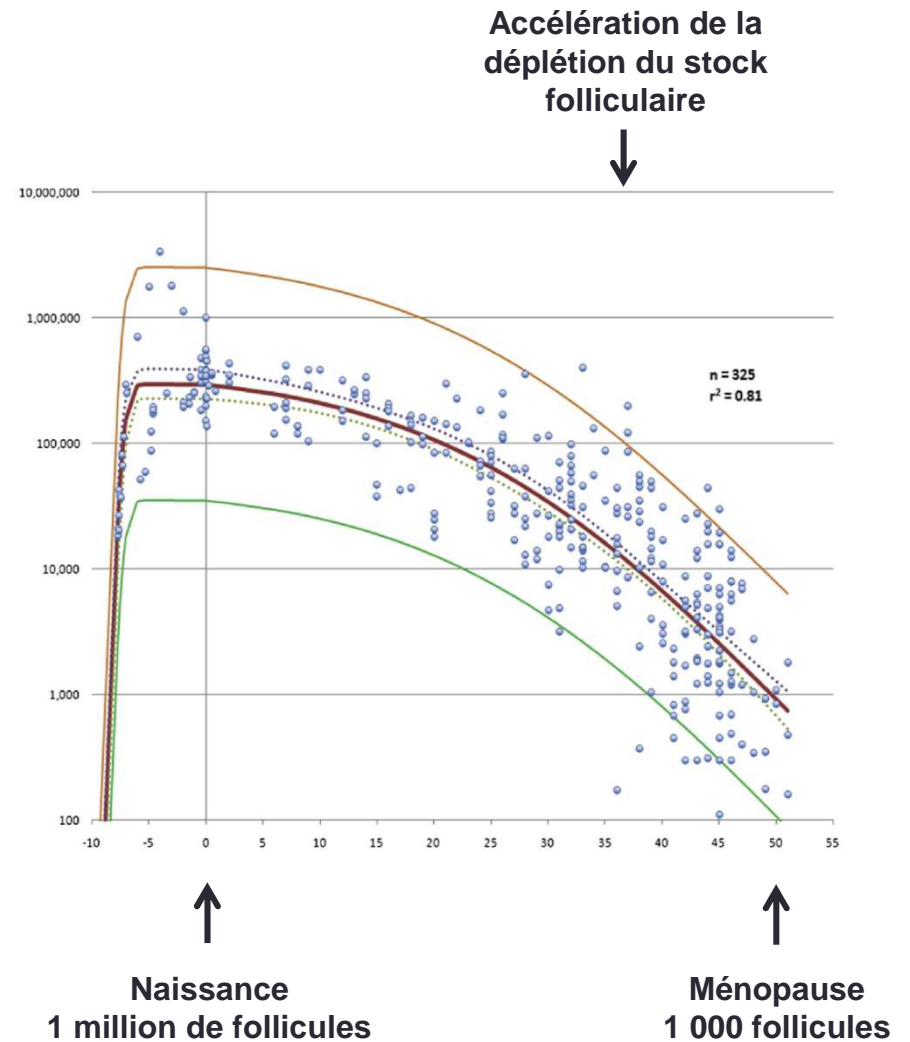
Mécanismes (1)

- Altération de la fonction EXOCRINE

Atrésie folliculaire



Epuisement du stock de follicules ovariens



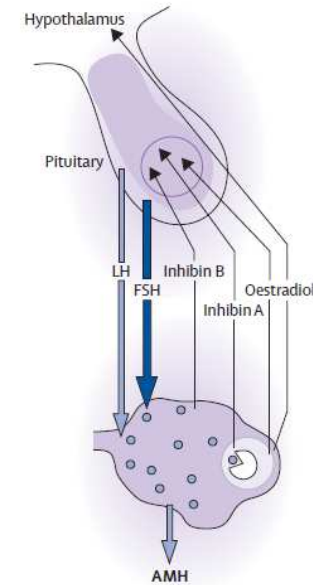
Mécanismes (2)

- Altération de la fonction ENDOCRINE

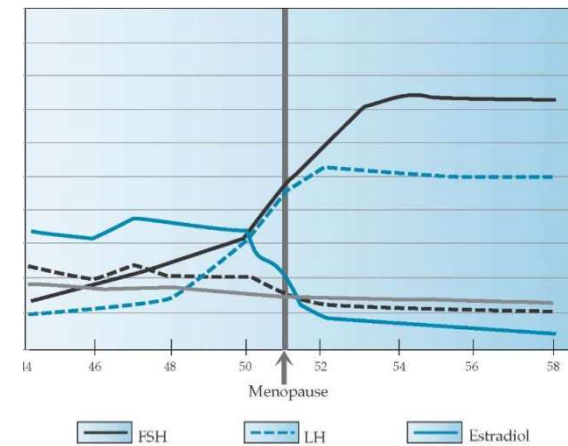
Carence en œstrogènes



Symptômes de la ménopause



Fauser et al., Lancet, 2011



Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early		Late	
					<i>Perimenopause</i>					
Duration	<i>variable</i>				<i>variable</i>	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	<i>Remaining lifespan</i>	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	<i>Variable Length</i> Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
<i>Endocrine</i> FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
<i>Antral Follicle Count</i>			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>		<i>Increasing symptoms of urogenital atrophy</i>	

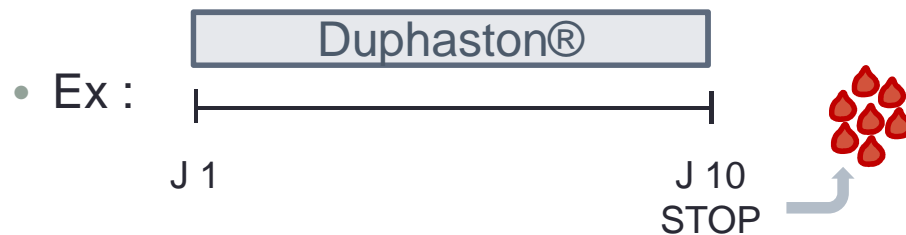
Menarche

FMP (0)

↑
Ménopause 51 ans

Diagnostic

- **Rétrospectif** : 12 mois d'aménorrhée
- Dosages hormonaux **INUTILES**
 - sauf antécédent d'hystérectomie
- En cas de doute -> Test au Progestatifs
 - 10 jours de traitement
 - Hémorragie de privation = Persistance d'une sécrétion d'œstrogènes



- Négatif trois mois de suite -> Ménopause confirmée

HAS

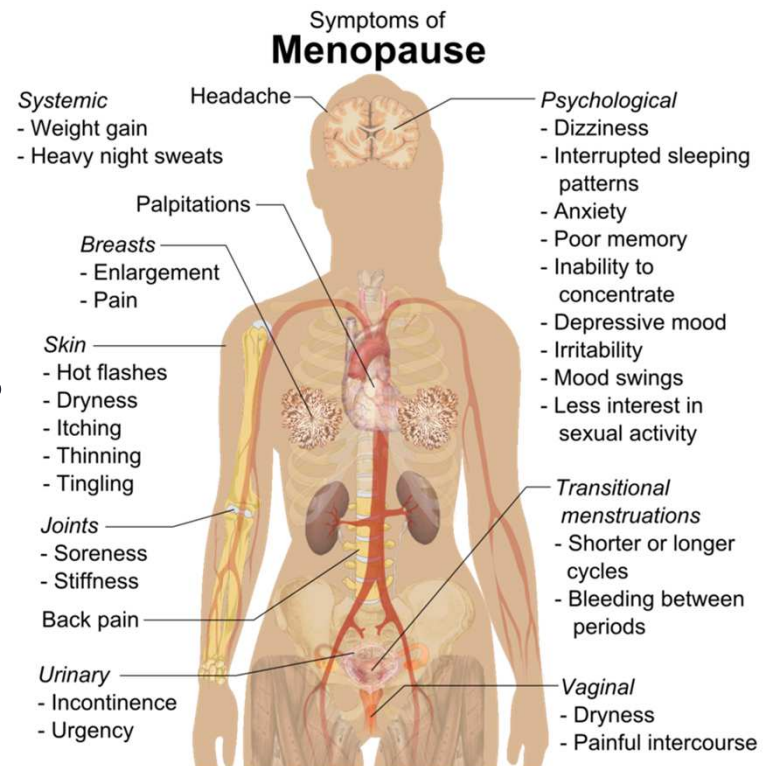
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

INTÉRÊT DES DOSAGES HORMONAUX
DE FSH ET LH CHEZ LES FEMMES
À PARTIR DE 45 ANS

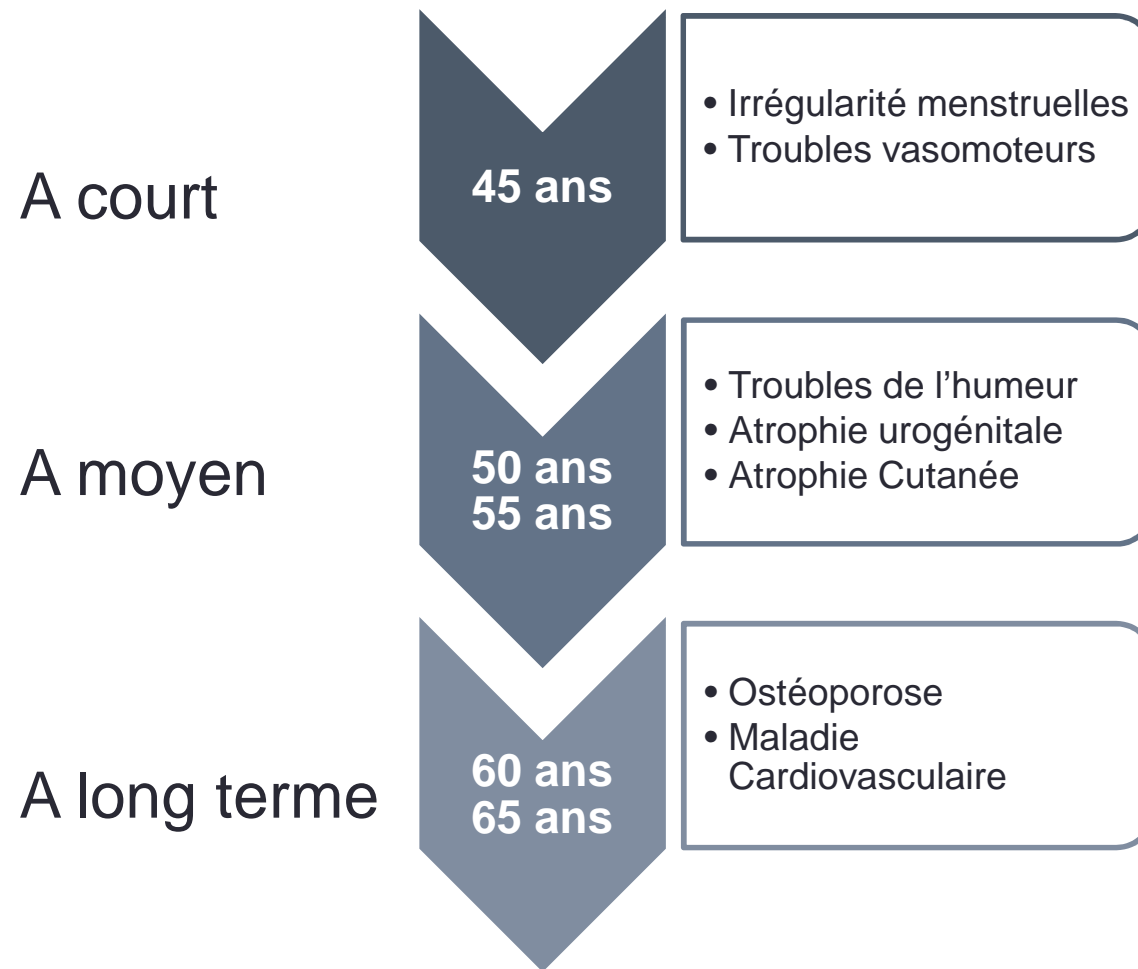
Janvier 2005

Conséquences de la ménopause (1)

- Bouffées vasomotrices
- Altérations cognitives
- Modifications cutanéomuqueuses
- Ostéoporose
- Modifications métaboliques



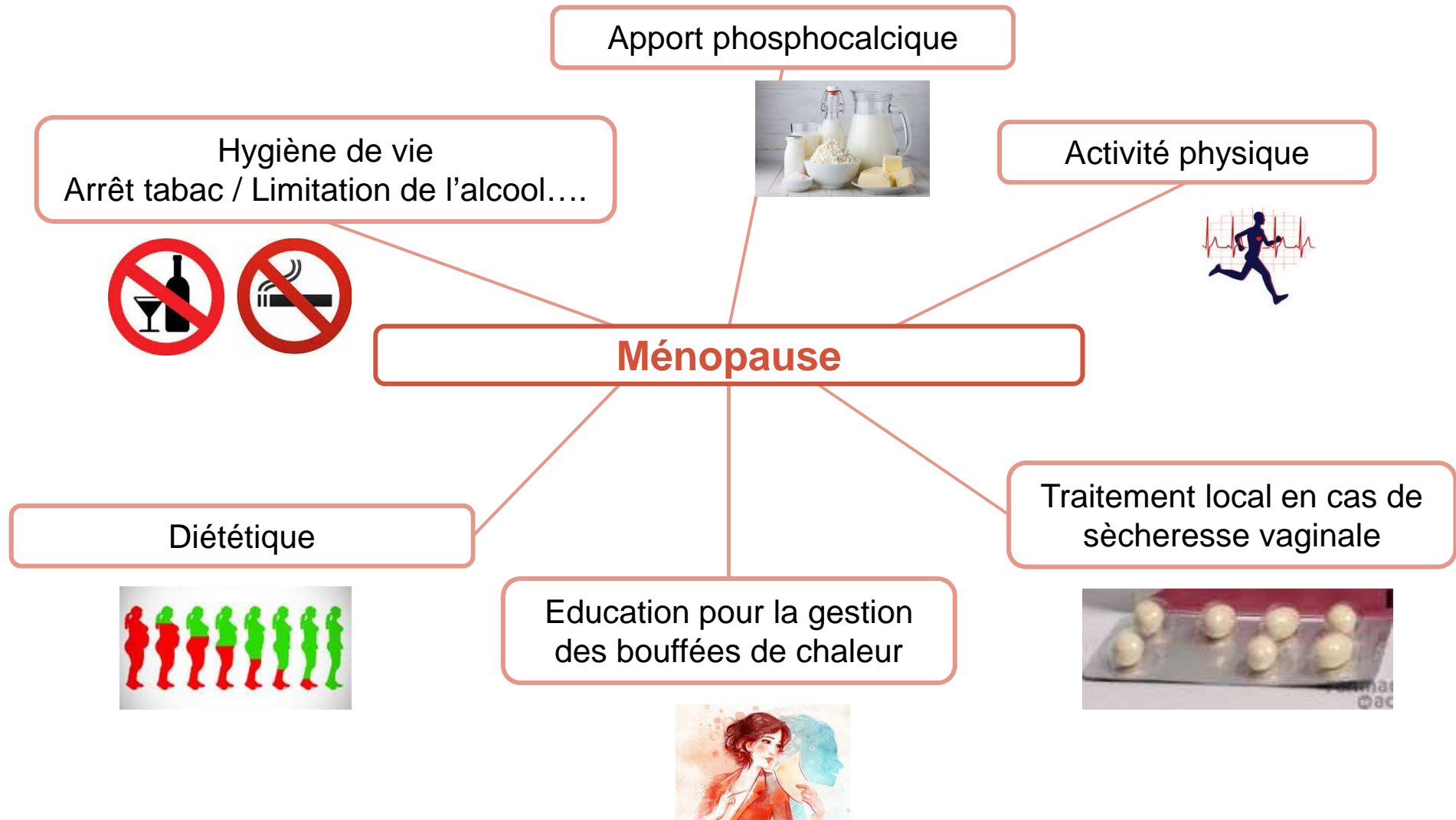
Conséquences de la ménopause (2)



Consultation de ménopause

- **Interrogatoire**
 - Facteurs de risques (FDR) cardiovasculaire
 - Facteur de risque oncologique familiaux et personnels
 - Facteur de risque d'ostéoporose
- **Examen clinique**
 - Poids, taille et calcul du BMI
 - Examen gynécologique et frottis cervico-utérin
 - Examen mammaire
- **Paraclinique**
 - Mammographie bilatérale
 - Bilan métabolique :
 - Glycémie à jeun et exploration des anomalies lipidiques
 - Ostéodensitométrie si FDR ostéoporose

Prise en charge GLOBALE



Prise en charge GLOBALE



Les Études sur le THS (1)

- Dès 1998 remise en cause du THS
 - Etude HERS
 - Puis Etude WHI 2002
- Majorations des **risques** de :
 - Thrombose veineuse
 - Cancer de l'endomètre si estrogènes seuls
 - Cancer du sein
- **Pas d'effet bénéfique** du THS sur le risque coronarien

Les Études sur le THS (2)

	Nom	Type d'étude	Niveau de preuve	Pays	Objectif principal	Âge moyen	IMC moyen
Intervention	WHI I	Prospectives, randomisées, en double insu	1	États-Unis	Prévention primaire	63 ans	28,5
	WHI II HERS			États-Unis États-Unis	Prévention primaire Prévention secondaire des maladies cardiovasculaires	63 ans	28,5
	WEST			États-Unis	Prévention secondaires des AVC		
Observation	EPIC	Cohorte	2	Europe		57 ans	
	E3N	Cohorte	2	France	Évaluer les facteurs de risque de cancers	54 ans	22,7
	ESTHER	Cas témoins	3	France	Impact de la voie d'administration du THM sur le risque thrombo-embolique	45–75 ans	
	MWS	Cohorte	2	Royaume-Uni	Effet des différents traitements hormonaux	55 ans	27

IMC : indice de masse corporelle ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

Effets du THS

Bénéfices

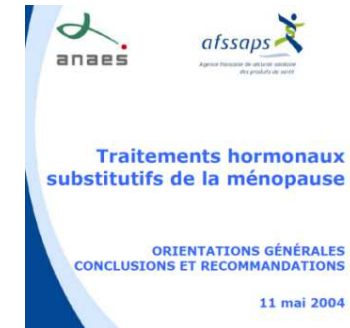
- Amélioration de la qualité de vie
 - Suppression des Bouffées vasomotrices
 - Atrophie vulvovaginale
- Prévention des fractures col et rachis
- Diminution du cancer du colon
- Amélioration des fonctions cognitives ?

Risques

- Cancer du sein
- Cancer de l'endomètre
- Cancer de l'ovaire ?
- Maladie veineuse thromboembolique
- Risque cardiovasculaire
 - AVC accident vasculaire cérébral
 - Accidents Coronariens



Les Recommandations (1)



- **Indications Limitées**

- Symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées avec altération de la qualité de vie.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose
- « **Dose minimale** efficace »
- « **Durée minimale** nécessaire »

Avec information objective sur les bénéfices et les risques relatifs au THS prescrit

Les Recommandations (2)

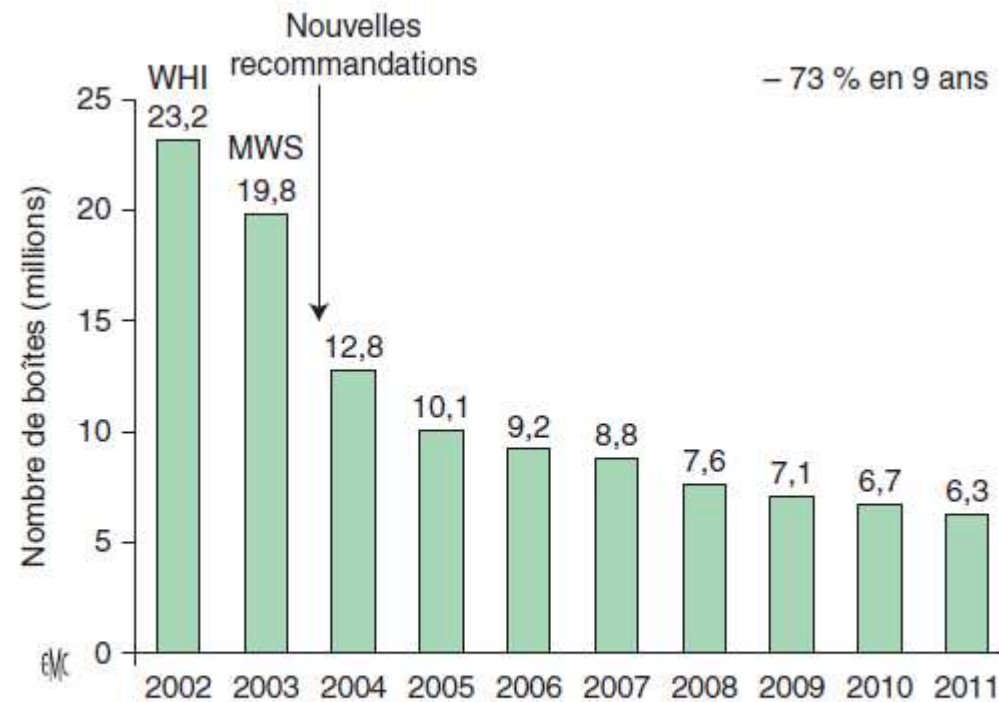
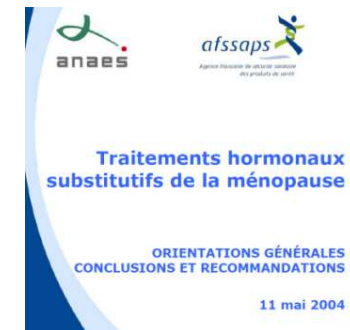
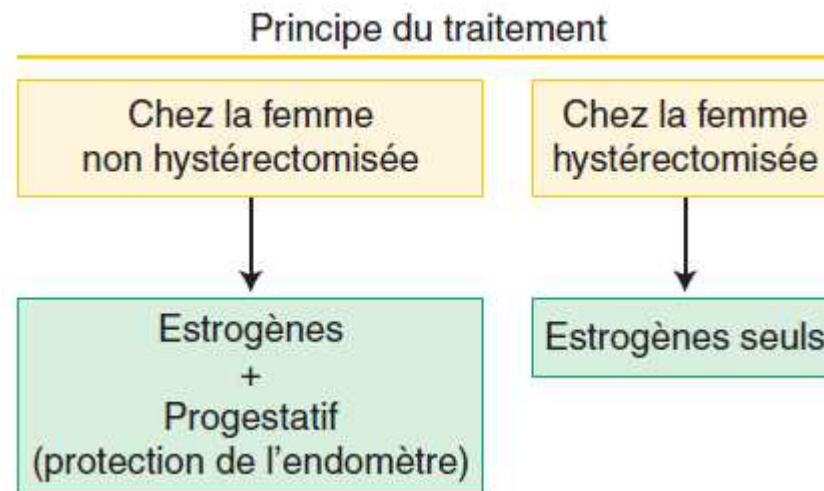


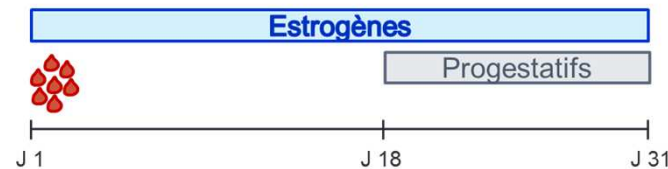
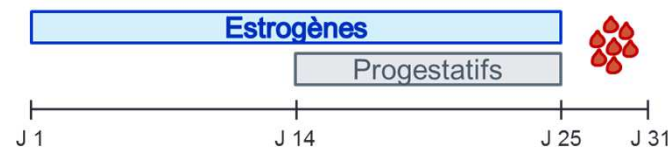
Figure 5. Évolution des ventes de traitements hormonaux de ménopause entre 2002 et 2011 (d'après [73]). WHI : Women Health Initiative; MWS : Million Women Study.

Principes du THS

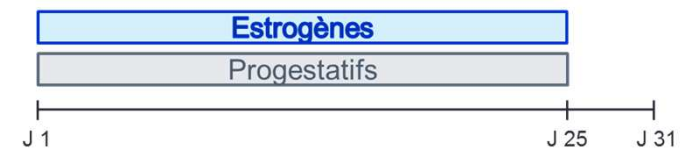
- Associations Estrogènes et progestatifs



Schémas de traitements



Séquentiels
12 jours **minimum** de progestatifs



Continus

En pratique schéma thérapeutique

- Estrogènes percutané à posologie modérée associés à la progestérone naturelle ou à son dérivé
- Ex :

Gel 17- β estradiol 1 à 2 pressions par jour (0,5 à 1 mg/jour)

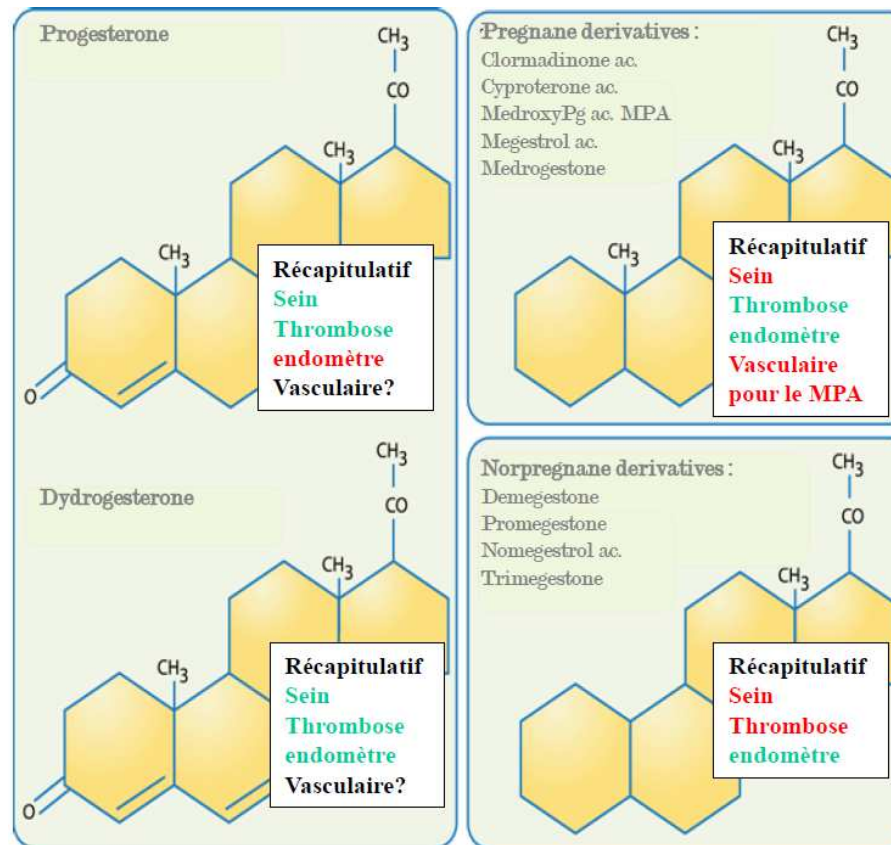
+

Progestérone naturelle 100 à 200 mg per os

Rôle du « Progestatif » associé



Effet « bénéfique » Effet « délétère »



Contre indications absolues du THS

- Antécédent d'accident thromboembolique veineux
- Thrombophilie connue
- Antécédent d'accident thromboembolique artériel
- Antécédent de cancer du sein
- Atteinte hépatique aiguë ou chronique
- Accident vasculaire cérébral
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée
- Hypersensibilité connue à l'un des composés



Surveillance sous THS (1)



Consultation annuelle au minimum

- **Interrogatoire**
 - Recherche de signes d'hypoœstrogénie = sous dosage
 - Bouffées de chaleur persistantes, sécheresse vaginale
 - Recherche de signes d'hyperœstrogénie = sur dosage
 - Mastodynies, prise de poids
- **Examen clinique**
 - Poids, taille, BMI
 - Examen gynécologique complet frottis cervico-utérin
 - **Examen mammaire**
- **Paraclinique**
 - Mammographie bilatérale +/- Echographie TOUS LES 2 ANS
 - Bilan métabolique :
 - Glycémie à jeun et exploration des anomalies lipidiques ANNUEL

Surveillance sous THS (2)



	Avant THS	Après 3 mois	Suivi sous THS
Examen clinique	+	+	Annuel
Frottis cervico-utérin	+	-	Tous les 3 ans
Bilan lipidique GAJ	+	Selon bilan initial	
Mammographie	+	-	Tous les 2 ans
Ostéodensitométrie	+	-	2 ans à 5 ans

Quand arrêter un THS ?



- Recommandations « **durée minimale** nécessaire »
- Réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque individuel
 - Information des patientes sur l'état actuel des connaissances
- Notion de fenêtre thérapeutique
- Aucun consensus
 - Réduction progressive des dose d'estrogènes
 - Suspension du traitement quelques semaines et réévaluation
- Bénéfices sur l'os
 - Après 7 à 10 ans de THS
 - Disparition dans les 5 ans suivant l'arrêt

Conclusions

- Le diagnostic de la ménopause est clinique
- Prise en charge globale de la ménopause
- THS réservé aux femmes symptomatiques
- Si THS traitement à dose minimale
- Intérêt du traitement à réévaluer annuellement *versus* le risque de cancer du sein, vasculaire....



Références – Liens Utiles



- [Recommandation HAS sur les dosages hormonaux à la ménopause](#)
- [Recommandation HAS sur le THS](#)
- Traités EMC, 2014, Ménopause *H.Baffet et al.*

Estrogènes oraux disponibles en France

Liste des estrogènes disponibles en France en 2012 (Vidal 2012).

Voie d'administration	Spécialité	Dosage(s)	Posologie	Présentation
Per os	Estreva®	1,5 mg	1/jour	28 cp
Per os	Estrofem®	1 ou 2 mg	1/jour	28 cp
Per os	Oromone®	1 ou 2 mg	1/jour	28 cp
Per os	Progynova®	1 ou 2 mg	1/jour	20 ou 60 cp
Per os	Provames®	1 ou 2 mg	1/jour	30 ou 25 cp
Percutanée	Estreva® gel	0,5 mg/pression	1 à 3/jour	Gel
Percutanée	Oestrodose®	0,75 mg/dose	1 à 2/jour	Flacon
Percutanée	Oestrogel®	1,5 mg/dose	1/jour	Gel
Percutanée	Delidose®	0,5 ou 1 mg/sachet	1 à 2/jour	Sachet
Transcutanée	Oesclim®	25/37,5/50/75/100 µg/24 h 00	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24 h 00
Transcutanée	Vivelledot®	25/37,5/50/75/100 µg/24 h 00	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24 h 00
Transcutanée	Thais®	25/50/100 µg/24 h 00	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24 h 00
Transcutanée	Estraderm®	25/50/100 µg/24 h 00	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24 h 00
Transcutanée	Dermestril®	25/50/100 µg/24 h 00	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24 h 00
Transcutanée	Climara®	50 µg/24 h 00	1 patch/semaine	Patch de 0,05 mg/24 h 00
Transcutanée	Dermestril Septem®	25/50/75 µg/24 h 00	1 patch/semaine	Patch de 0,025 à 0,075 mg/24 h 00
Transcutanée	Femsept®	50/75/100 µg/24 h 00	1 patch/semaine	Patch de 0,5 à 0,1 mg/24 h 00
Transcutanée	Thais Sept®	25/50/75 µg/24 h 00	1 patch/semaine	Patch de 0,025 à 0,075 mg/24 h 00
Transcutanée	Estrapatch®	40/60/80 µg/24 h 00	1 patch/semaine	Patch de 0,04 à 0,08 mg/24 h 00

Estrogènes locaux disponibles en France

Liste des estrogènes locaux disponibles en France en 2012 (Vidal 2012).

Spécialité	DCI	Présentation	Dosage(s)
Promestriène	Colposeptine®	Comprimés vaginaux	10 mg promestriène + 200 mg de chlorquinaldol (antiseptique)
Promestriène	Colpotrophine®	Crème 1 %	10 mg d'estriol + 2 mg de progestérone + doderlein
Promestriène	Colpotrophine®	Capsules vaginales	10 mg d'estriol + 2 mg de progestérone + doderlein
Estriol	Florgynal®	Gélules vaginales	0,2 mg d'estriol + 2 mg de progestérone + doderlein
Estriol	Gydrelle®	Crème 0,1 %	
Estriol	Physiogyne®	Crème 1 %	
Estriol	Trophicrème®	Crème 1 % et applicateur	
Estriol	Trophigil®	Gélules vaginales	0,2 mg d'estriol + 2 mg de progestérone + doderlein

Progestatifs disponibles en France

Liste des progestatifs disponibles en France en 2012 (Vidal 2012).

Type de progestatif	Classification	Spécialité	Voie d'administration	Dosage(s)	Posologie	Présentation
Progérone naturelle et son isomère	Progestérone	Estima Gé®	Per os	100 ou 200 mg	1/jour	15/30/45/90 cp
	Progestérone	Ménaelle®	Per os	100 mg	1/jour	30 cp
	Progestérone	Utrogestan® ou Progestan®	Per os	100 ou 200 mg	1/jour	30 ou 15 cp
	Dydrogestérone	Duphaston®	Per os	10 mg	1 ou 2/j	10 cp
Prégnanes	Acétate de chlormadinone	Lutéran® ou génériques	Per os	2/5/10 mg	1/jour	10 ou 12 cp
	Acétate de cyprotérone	Androcur®	Per os	50 mg	1/jour	20 cp
	Médrogestone	Colprone®	Per os	5 mg	1/jour	20 cp
Norprégnanes	Acétate de nomégestrol	Lutényl®	Per os	3,75 ou 5 mg	1/jour	14 ou 10 cp
	Promégestone	Surgestone®	Per os	0,125/0,25/0,5 mg	1/jour	10 ou 12 cp

Associations disponibles en France

Liste des traitements hormonaux de ménopause « prêts à emploi », disponibles en France en 2012 (Vidal 2012).

Schéma	Voie d'administration	Spécialité	Dosage(s)	Présentation
Séquentiel	Per os	Climaston® 1/10	1 mg d'E2 + 10 mg dydrogestérone (14 jours)	28 cp sans arrêt
	Per os	Climaston® 2/10	2 mg d'E2 + 10 mg dydrogestérone (14 jours)	28 cp
	Per os	Climène®	2 mg valérate E2 + 1 mg acétate cyprotérone (10 jours)	21 cp
	Per os	Divina®	2 mg valérate E2 + 10 mg acétate médroxyprogestérone (10 jours)	21 cp
	Per os	Trisequens®	1 ou 2 mg valérate E2 + 1 mg acétate noréthindrone (10 jours)	28 cp sans arrêt
	Per os	Novofemme®	1 mg d'E2 + 1 mg acétate noréthistérone	28 cp sans arrêt
	Per os	Naemis®	1,5 mg d'E2 + 3,75 mg acétate nomégestrol (14 jours)	24 cp
	Patch	Femsept combi®	50 µg/24 h 00 d'E2 + 10 µg/24 h 00 lévonorgestrel	1 patch/semaine
Continu	Per os	Activelle®	1 mg d'E2 + 0,5 mg acétate noréthindrone	28 cp
	Per os	Climaston® 1/5	1 mg d'E2 + 5 mg dydrogestérone (14 jours)	28 cp
	Per os	Kliogest®	2 mg d'E2 + 1 mg acétate noréthindrone	28 cp
	Per os	Angeliq®	1 mg d'E2 + 2 mg drospirénone	28 cp
	Per os	Duova®	1 ou 2 mg d'E2 + 2,5 ou 5 mg acétate médroxyprogestérone	28 cp
	Patch	Femseptevo®	50 µg/24 h 00 d'E2 + 7 µg/24 h 00 lévonorgestrel	1 patch/semaine