

# Mãn kinh

## Điều trị và theo dõi

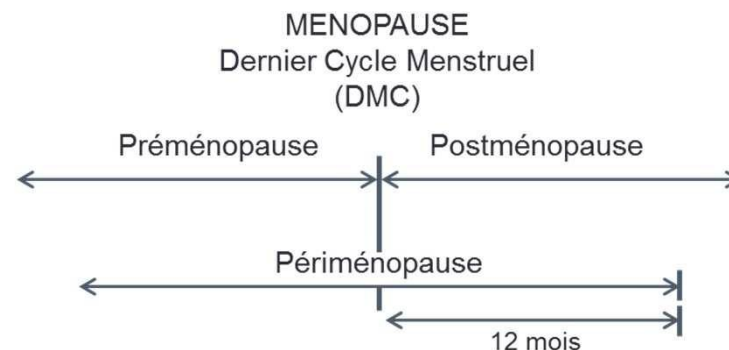
---

*Mai 2016 Hà Nội*

Dr Charlotte PAUL Gynécologie Médicale

# Định nghĩa OMS 1996

- **Mãn kinh:** ngừng vĩnh viễn kinh nguyệt
  - Mất kinh tồn tại 12 tháng kể từ chu kỳ kinh cuối cùng
  - Tuổi mãn kinh: trung bình là 51 tuổi
- **Tiền mãn kinh :** là giai đoạn xảy ra từ khi hoạt động buồng trứng giảm và xuất hiện biểu hiện lâm sàng đầu tiên của mãn kinh
- **Quanh mãn kinh:** giai đoạn trước mãn kinh và 12 tháng sau kỳ kinh cuối cùng



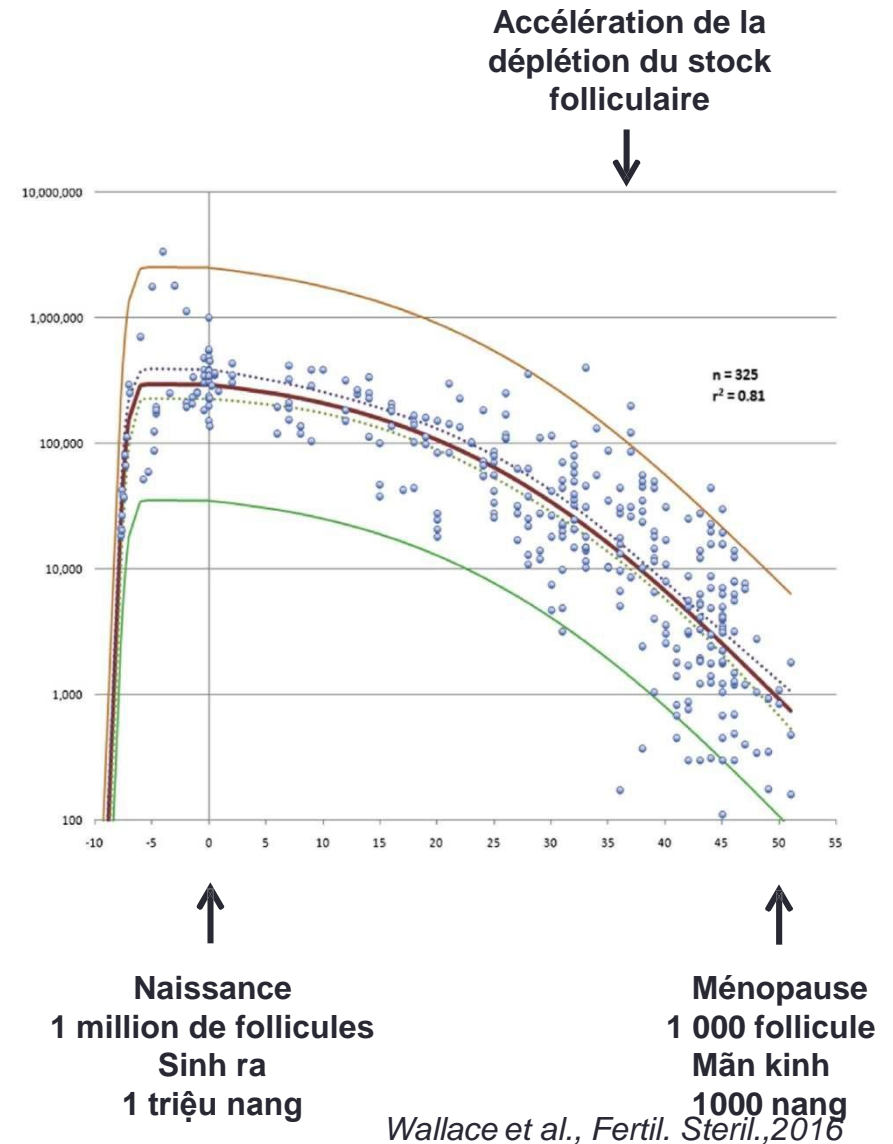
# Cơ chế (1)

\* Suy giảm chức năng ngoại tiết

Teo nang noãn



Suy giảm dự trữ nang buồng trứng



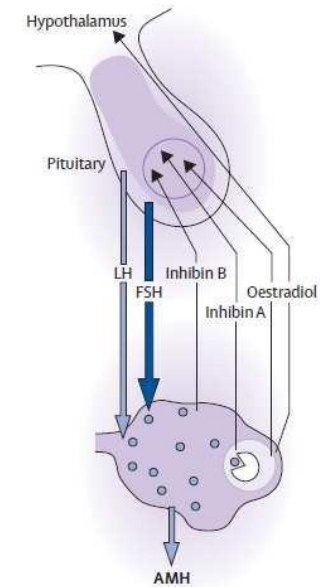
## Cơ chế (2)

- Suy giảm chức năng nội tiết

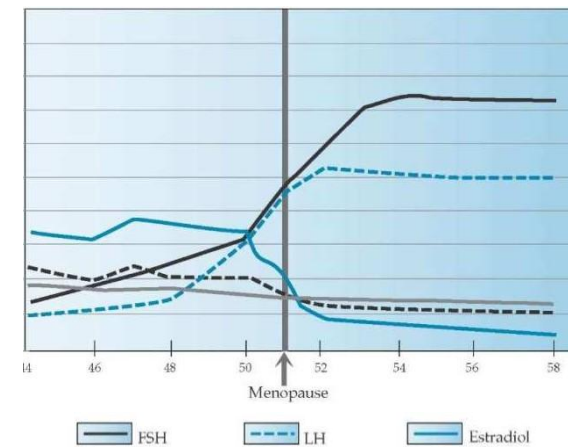
Thiếu hụt estrogen



Triệu chứng mãn kinh



*Fauser et al., Lancet, 2011*



Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	<b>REPRODUCTIVE</b>				<b>MENOPAUSAL TRANSITION</b>		<b>POSTMENOPAUSE</b>			
	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>	
<b>PRINCIPAL CRITERIA</b>										
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				
<b>SUPPORTIVE CRITERIA</b>										
<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		
<b>DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS</b>										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>		<i>Increasing symptoms of urogenital atrophy</i>	

Menarche

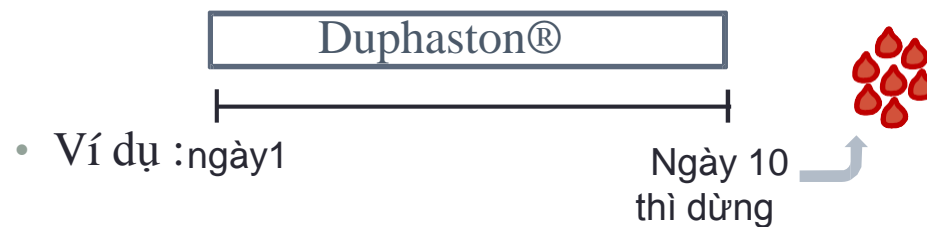
FMP (0)

↑  
Ménopause 51 ans

# Chẩn đoán



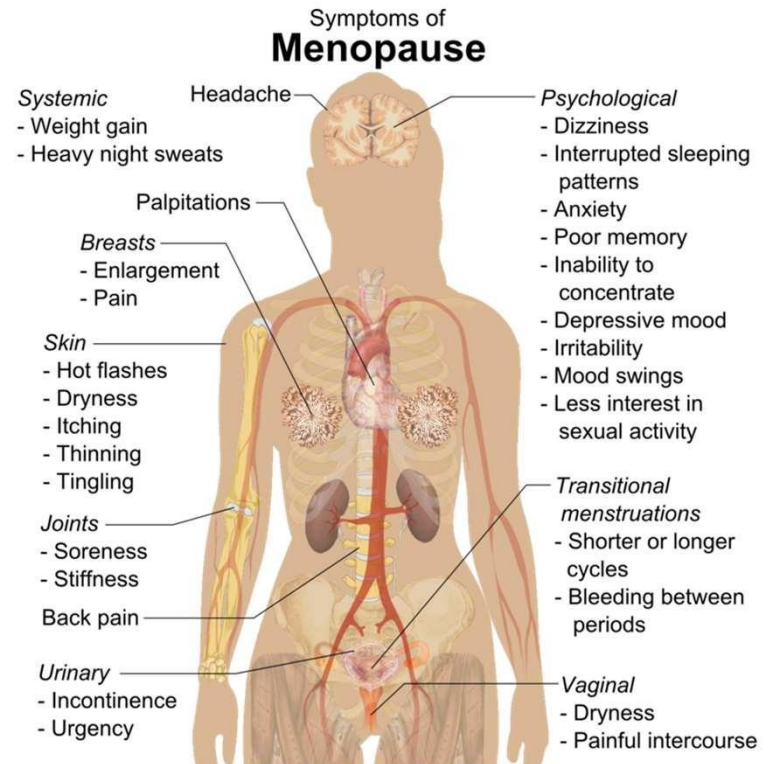
- Hồi cứu: mất kinh 12 tháng
- Định lượng hocmon là vô ích trừ tiền sử cắt tử cung
- Trường hợp nghi ngờ → test progestatif
  - Điều trị 10 ngày
  - Ra máu do thuốc = bài tiết estrogen còn tồn tại



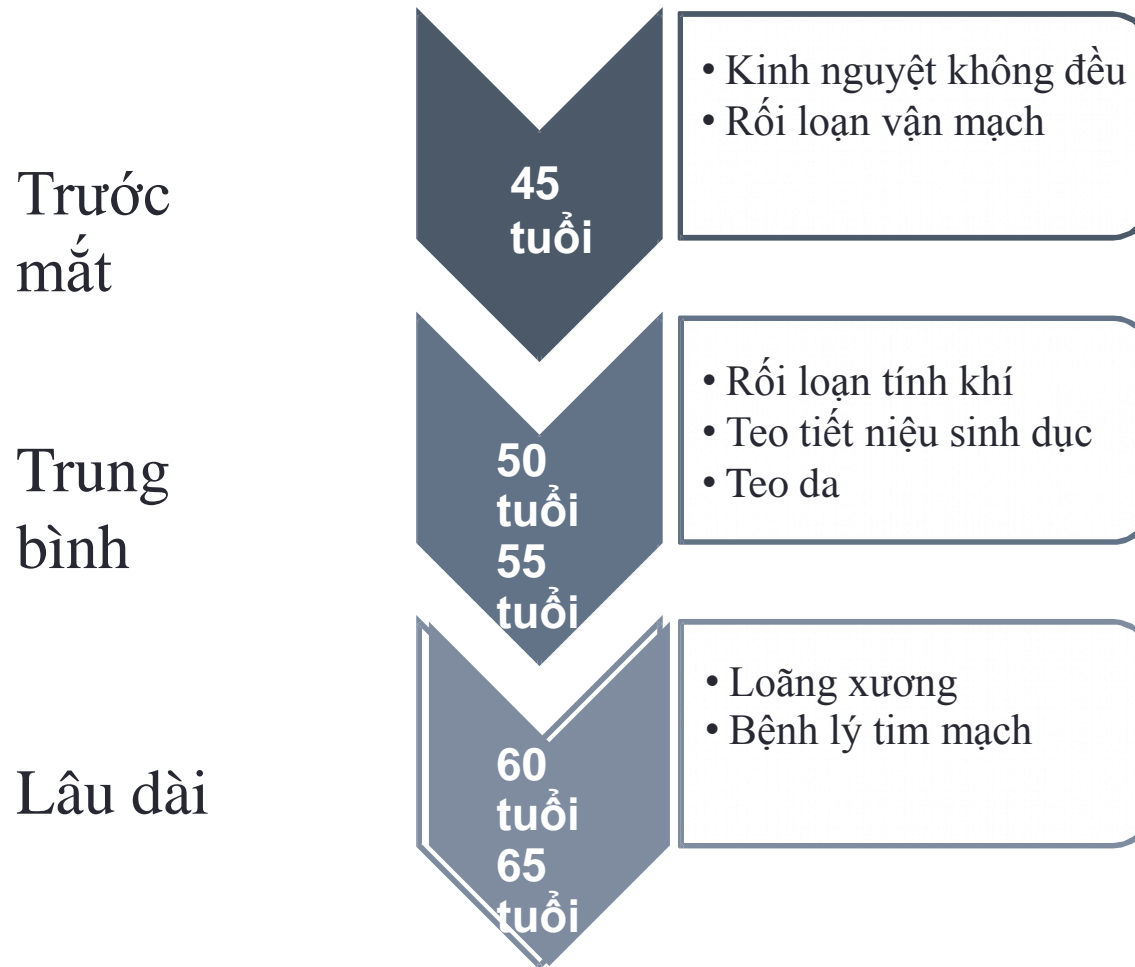
- Nếu âm tính 3 tháng liên tục → khẳng định mãn kinh

# Hậu quả của mãn kinh (1)

- Bức hòa vận mạch
- Suy giảm nhận thức
- Thay đổi ở da niêm mạc
- Loãng xương
- Thay đổi chuyển hóa



## Hậu quả của mãn kinh (2)

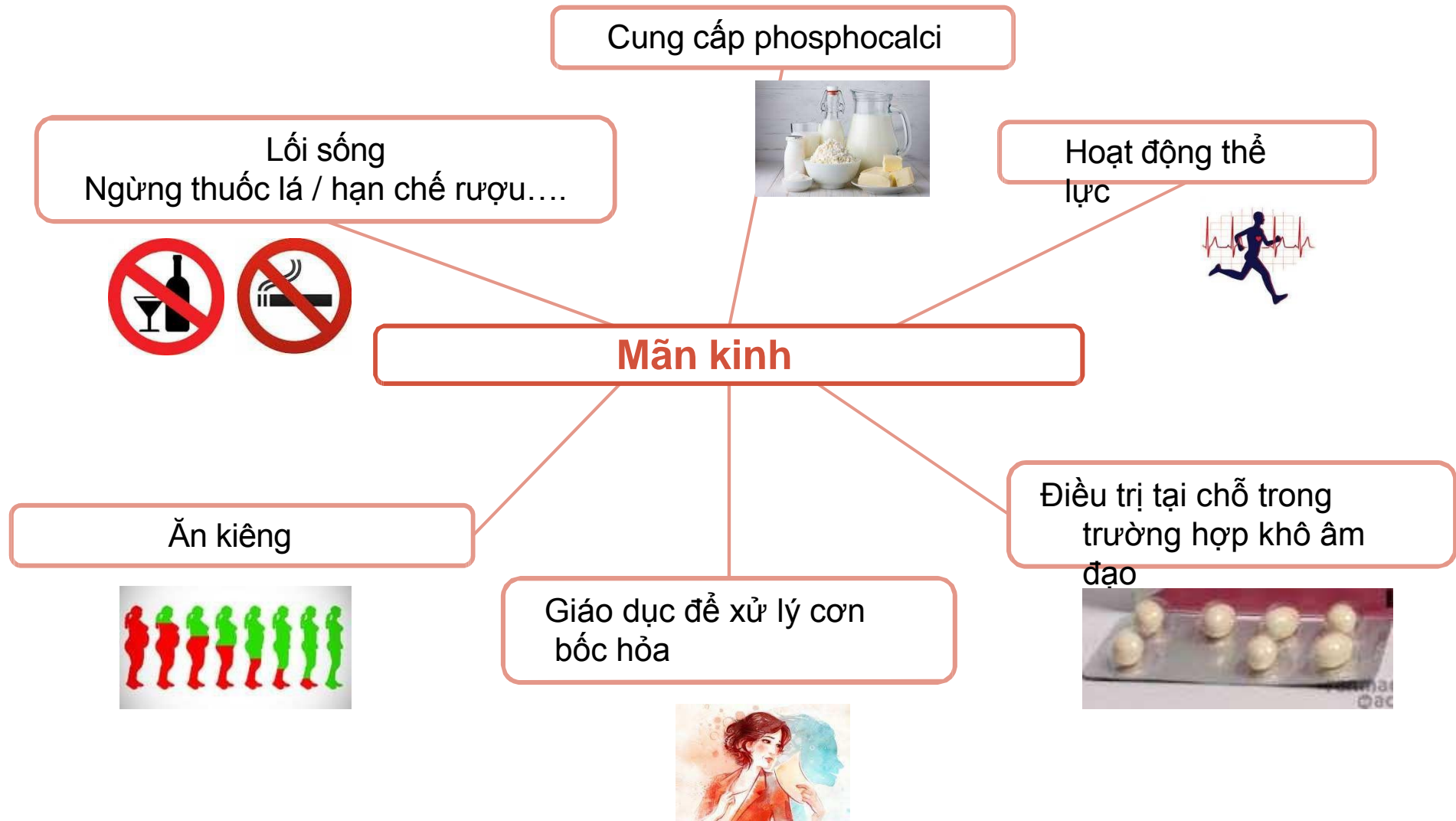




# Thăm khám mãn kinh

- **Hỏi**
- Yếu tố nguy cơ tim mạch
- Yếu tố nguy cơ ung thư gia đình và cá nhân
- Yếu tố nguy cơ loãng xương
- **Khám lâm sàng**
- Cân nặng chiều cao tính BMI
- Khám phụ khoa và làm phim đồ cổ tử cung
- Khám vú
- **Cận lâm sàng**
- Chụp vú 2 bên
- Bilan chuyển hóa
- Đường huyết lúc đói và thăm dò bất thường mỡ máu
- Đo loãng xương

# Điều trị chung



# Nghiên cứu đối với liệu pháp hormone thay thế (1)

\* Làm tăng nguy cơ :

- Tăng tĩnh mạch
- Ung thư niêm mạc nếu điều trị estrogen đơn thuần
- Ung thư vú

\* Không thấy hiệu quả có lợi của liệu pháp hormone thay thế đối với nguy cơ mạch vành

# 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	Évaluer les facteurs de risque de cancers Impact de la voie d'administration du THM sur le risque thrombo-embolique Effet des différents traitements hormonaux	57 ans	22,7
	E3N	Cohorte	2	France		54 ans	
	ESTHER	Cas témoins	3	France		45–75 ans	
	MWS	Cohorte	2	Royaume-Uni		55 ans	

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

# Hiệu quả liệu pháp hormone thay thế

## Lợi ích

- Cải thiện chất lượng cuộc sống
- Làm mất các cơn bốc hỏa
- Teo âm hộ âm đạo
- Dự phòng gãy cổ xương đùi và cột sống
- Giảm ung thư đại tràng
- Cải thiện chức năng nhận thức ?

## Nguy cơ

- Ung thư vú
- Ung thư niêm mạc
- Ung thư buồng trứng ?
- Bệnh lý tắc tĩnh mạch
- Nguy cơ bệnh lý tim mạch

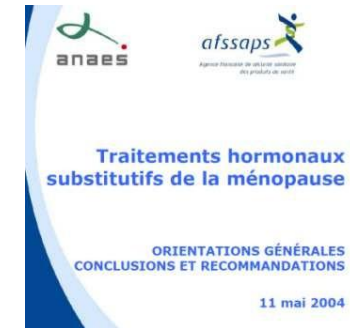
Tai biến mạch máu não

Tai biến bệnh mạch vành



# Khuyến cáo (1)

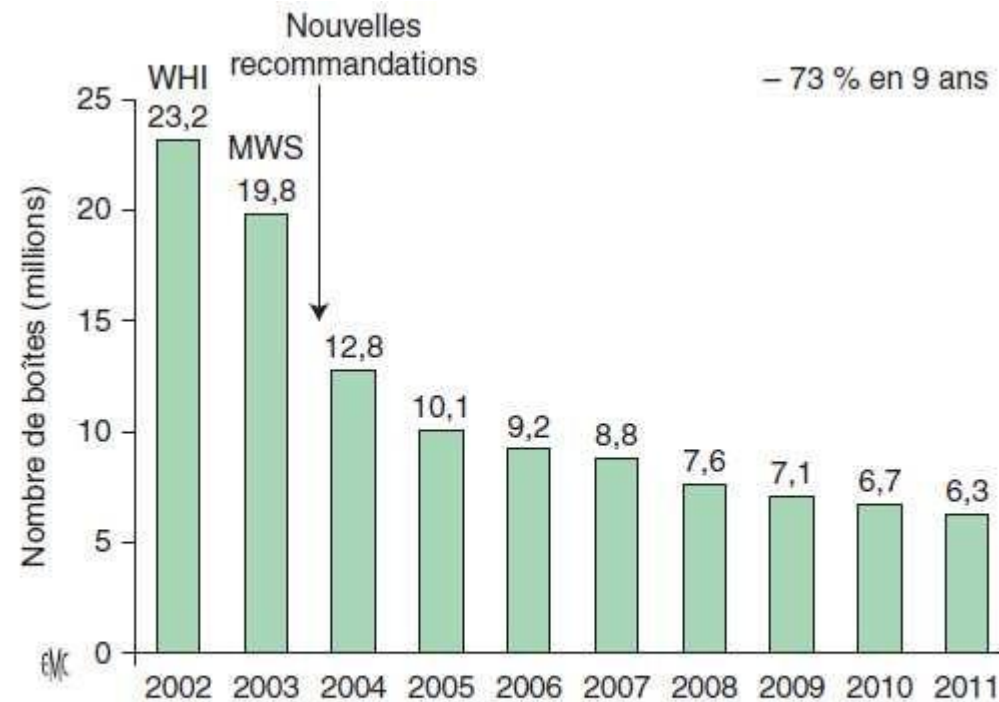
## Chỉ định giới hạn



- Triệu chứng thiếu hụt estrogen ở phụ nữ mãn kinh với suy giảm chất lượng cuộc sống
- Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở phụ nữ có nguy cơ gãy xương và xuất hiện triệu chứng không dung nạp hoặc có chống chỉ định với các biện pháp điều trị khác trong dự phòng loãng xương
- « liệu tối thiểu có hiệu quả »
- « **thời gian ít nhất cần thiết** »

Thông báo lợi ích và nguy cơ khi dùng liệu pháp hormone thay thế

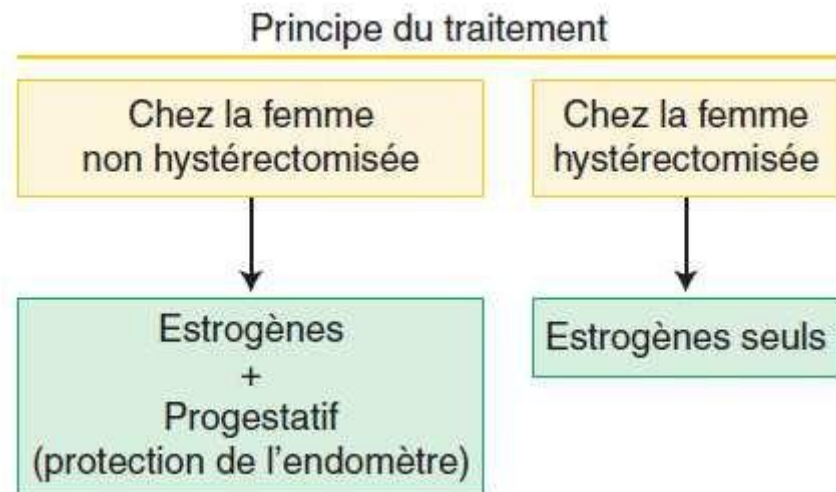
# Les Recommandations



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

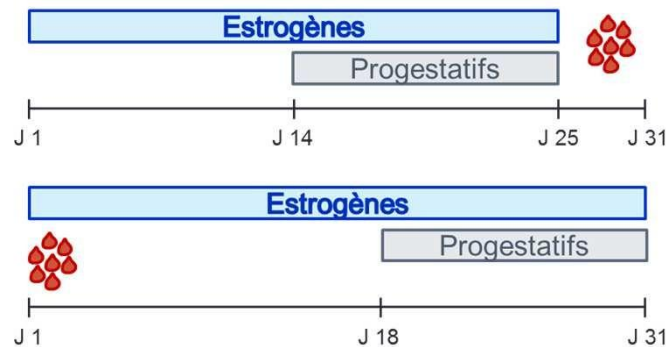
# Nguyên tắc điều trị

- Phối hợp estrogen và progestatif

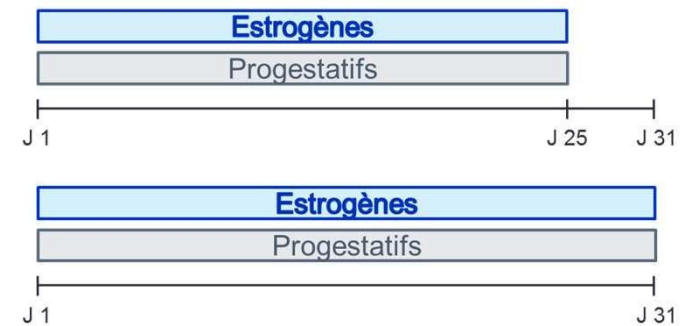




# Phác đồ điều trị



Liên tục  
tối thiểu 12 ngày progestatif



Continus

## Thực hành phác đồ điều trị

- Estrogen qua da với liều thấp phối hợp progesteron tự nhiên
- Ex :

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

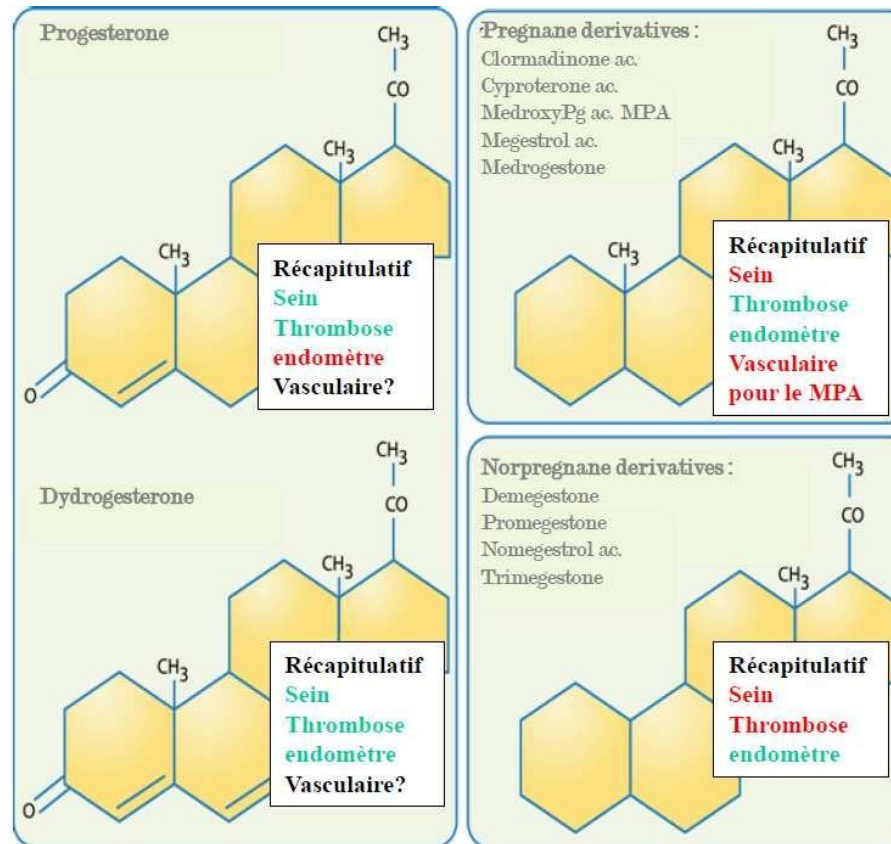
+

Progestérone naturelle 100 à 200 mg per os

# Vai trò của progestatif phối hợp



Effet « bénéfique »    Effet « délétère »



# Chông chỉ định tuyệt đối liệu pháp hocmon thay thế



- Tiền sử tắc tĩnh mạch
- Bệnh lý tiểu cầu đã biết trước
- Tiền sử tắc động mạch
- Tiền sử ung thư vú
- Bệnh gan cấp tính và mãn tính
- Tai biến mạch máu não
- Chảy máu âm đạo không chẩn đoán
- Quá nhạy cảm với một trong các thành phần của thuốc

# Theo dõi khi điều trị (1)



Tối thiểu khám hàng năm

- **Hỏi bệnh**
  - Tìm dấu hiệu giảm estrogen= dưới liều
  - Con bốc hỏa tồn tại, khô âm đạo
  - Tìm dấu hiệu cường estrogen= quá liều
  - Đau vú, tăng cân
- **Khám lâm sàng**
  - cân nặng, chiều cao, BMI
  - Khám phụ khoa bao gồm phiến đồ âm đạo
  - **Khám vú**
- **Cận lâm sàng**
  - Chụp vú 2 bên+/- siêu âm cứ 2 năm 1 lần
  - Bilan chuyên hóa
  - Đường máu lúc đói và mỡ máu hàng năm

# Theo dõi điều trị (2)



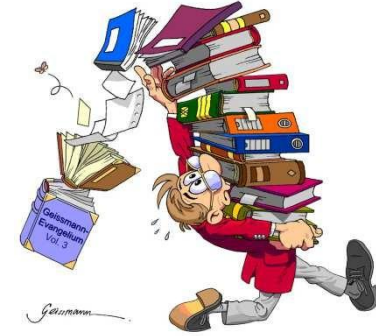
	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Theo dõi
Khám lâm sàng	+	+	Hàng năm
Phiên đồ cổ tử cung	+	-	Cứ 3 năm
Bilan mỡ máu	+	Tùy theo bilan ban đầu	
Chụp vú	+	-	Cứ 2 năm
Đo loãng xương	+	-	2 đến 5 năm

# Khi nào ngừng THS ?



- Khuyến cáo kéo dài tối thiểu cần thiết
  - Đánh giá lại hàng năm để so sánh lợi /hại từng cá nhân
  - Thông tin cho bệnh nhân tình trạng hiện tại
- Ghi lại cửa sổ điều trị
- Không có đồng thuận nào
  - Giảm từ từ liều estrogen
  - Ngừng điều trị vài tuần và đánh giá lại
- Lợi ích trên xương
  - Sau 7 đến 10 năm điều trị
  - Biến mất trong 5 năm sau khi ngừng

# Kết luận



- Chân đoán mãn kinh dựa vào lâm sàng
- Điều trị chung mãn kinh
- Liệu pháp hormone thay thế dành cho phụ nữ có triệu chứng
- Nếu điều trị dùng liều tối thiểu
- Lợi ích điều trị được đánh giá lại hàng năm đối ngược với nguy cơ ung thư vú, mạch máu

# 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	Femseptivo®	50 µg/24 h 00 d'E2 + 7 µg/24 h 00 lévonorgestrel	1 patch/semaine