

La ménopause (ici et aujourd'hui)

Cours de formation en santé de la reproduction
Genève 18 mars 2004

**Dr. Grace P. Bianchi Movarekhi , Privat docent
Hôpital Universitaire de Genève**

Qu'est-ce que la ménopause ?

- **La fin des règles**
- **La fin de l'activité ovarienne**
- **La fin de la capacité de reproduction**
- **La période de transition entre les années de fécondité de la femme et celles où elle n'est plus en âge de procréer**
- ***Le terme vient du grec ménos (mois) et pausis (arrêt)***

Périménopause

- Elle englobe la période précédant la ménopause, pendant laquelle apparaissent les signes cliniques (irrégularités menstruelles et/ou symptômes climatériques) annonçant l'approche de la ménopause et l'année qui suit les dernières règles
- Elle est caractérisée par une diminution progressive de la fonction ovarienne et l'apparition des signes cliniques et biologiques associés à cet événement
- Elle peut durer plusieurs années

Epidémiologie de la ménopause

- L'âge moyen de la ménopause varie selon les études
- L'âge moyen selon l'étude sur la santé des femmes de Massachussets (MWHHS) : 51,3 ans
- Le plus souvent situé entre 48 et 52 ans
- 90% de femmes sont ménopausées entre 45 et 55 ans
- L'âge moyen de la périménopause : 47,5 ans
- Durée de la post-ménopause : l'espérance de vie est de 33 ans après l'âge de 50 ans

Quand commence le processus du vieillissement?

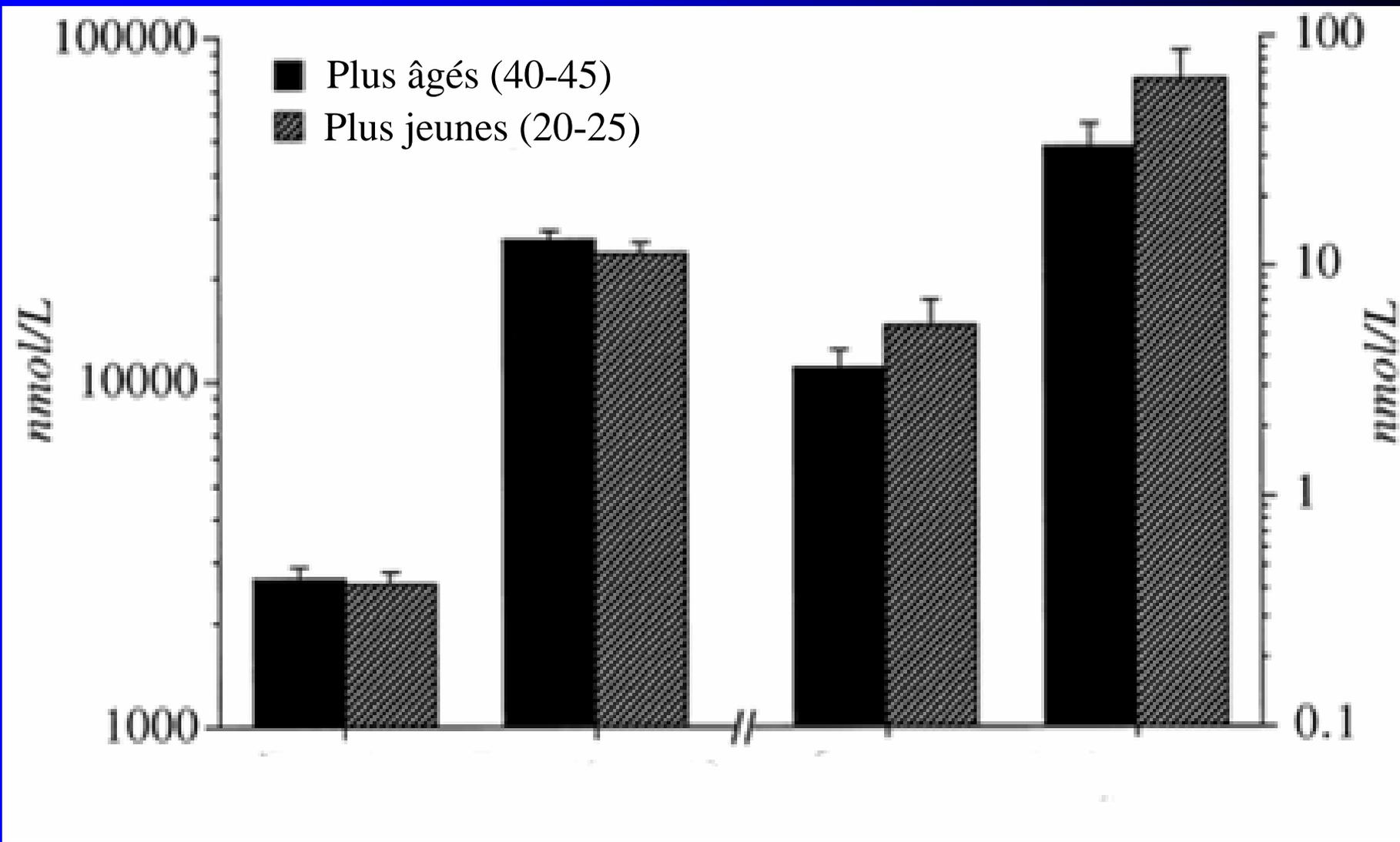
- Mécanismes endocriniens
- Réserve ovarienne
- Qualité des ovocytes
- Implantation

Changements

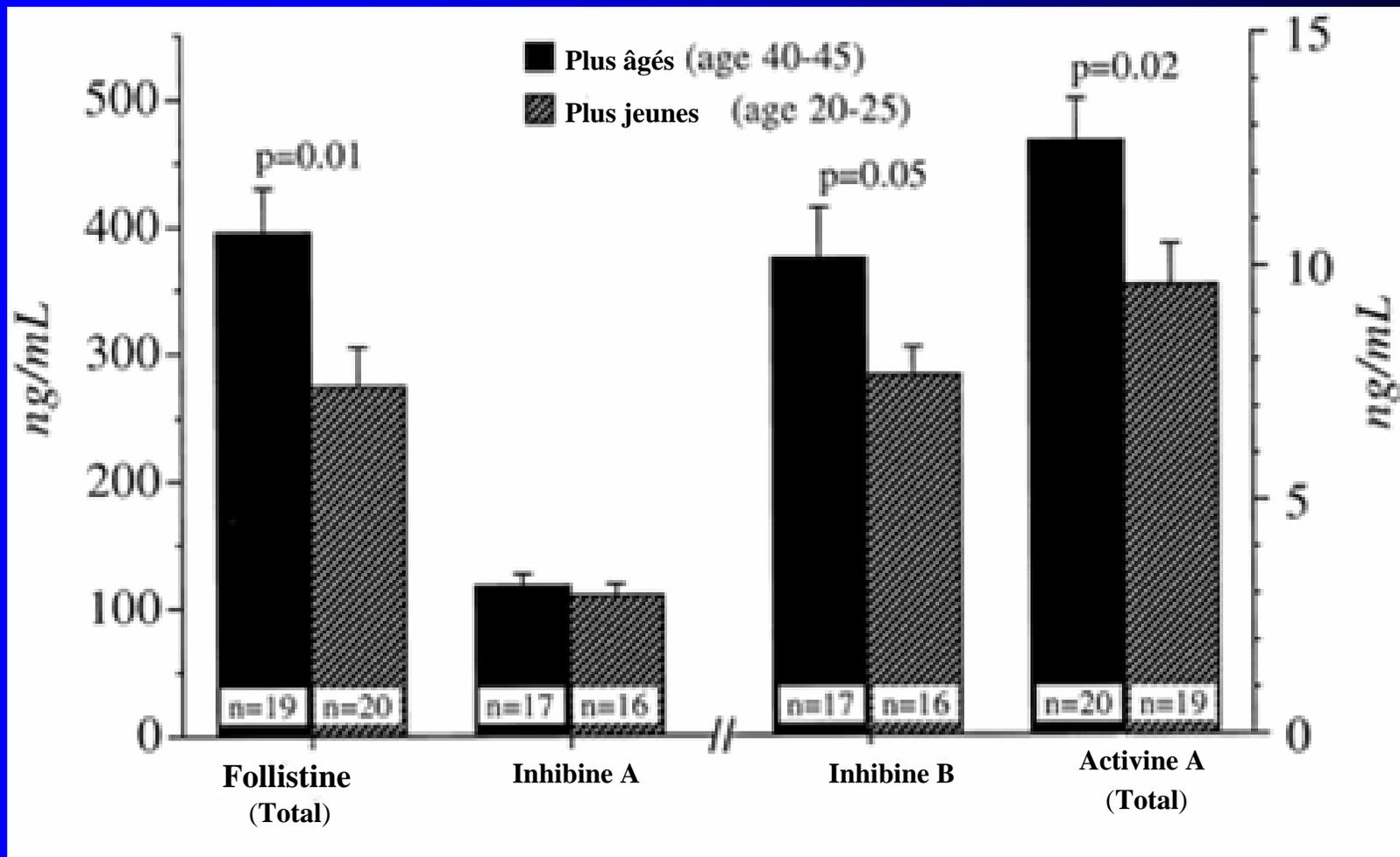
- **Apparition environ 10 ans avant la ménopause de légères modifications du cycle menstruel**
 - La phase folliculaire se raccourcit, et par conséquent le cycle menstruel aussi
- Une augmentation progressive de la sécrétion de FSH a été décrite pendant la vie reproductive avec une accélération observée une dizaine d'années avant la ménopause, qui coïncide avec la période d'épuisement accéléré du capital folliculaire

Changements

- Vieillissement des ovocytes (commence pendant la vie foetale)
- Diminution de la réserve d'ovocytes (25000 à l'âge de 37,5 ans)
- Seuil critique de 1000 ovocytes (51 ans)
- Vieillissement des cellules de la granulosa
- Vieillissement de la vascularisation ovarienne



Concentrations moyennes dans le liquide folliculaire de sujets âgés (40-45 ans) et de sujets plus jeunes du groupe contrôle (20-25 ans)



Les sujets plus âgés ont des concentrations significativement plus élevées de follistatine et d'activine A

Aucune différence significative dans les concentrations d'inhibine A et B

Facteurs génétiques ?

- Si l'influence génétique sur l'apparition du cycle menstruel a été démontrée, celle sur la ménopause n'a pas été établie
- Aucune évidence substantielle et reproductible d'un lien entre la ménopause et les différents facteurs comportementaux, génésiques et anthropométriques
- Seul le tabagisme provoque une ménopause plus précoce, d'une année et demi à deux ans environ

Facteurs génétiques ? II

- «Les gènes contrôlent la fin de la vie de reproduction d'une femme: une recherche sur l'hystérectomie et l'âge de la ménopause chez les jumelles»
 - Étude classique sur les jumeaux
 - 628 paires de jumelles
 - $h^2 = 63\%$

*Snider H., MacGregor J., Spector T.D.
J Reprod Endocrinol Metab 1998*

Facteurs connus susceptibles de modifier l'âge de la ménopause

- Tabagisme (précocité de la ménopause)
- Origine ethnique (précocité)
- Malnutrition (précocité)
- Hystérectomie (précocité)
- Fibromes ? (retard)
- Alcool (retard)
- Obésité (retard)

Facteurs connus qui ne modifient pas l'âge de la ménopause

- L'âge de la puberté
- La contraception orale
- La stimulation ovarienne
- Le nombre de grossesses
- L'âge lors de la dernière grossesse
- Le mode de vie
- La taille
- Le poids

Que se passe-t-il à la ménopause ?

- Chez les femmes après la ménopause, les taux d'estrogènes sont dix fois moins élevés par rapport aux taux pendant les années de reproduction
- La progestérone est quasi absente
- Les petites quantités d'hormones circulantes ne sont pas produites par les ovaires, mais par les glandes surrénales et les cellules adipeuses

Organes cibles

- Les os
- Le système cardio-vasculaire
- Les seins
- L'utérus
- Les ovaires
- Et les muscles , la peau, le cerveau...etc.

Symptômes de la ménopause

- Absence de règles
- Bouffées de chaleur
- Sueurs nocturnes
- Insomnie
- Sécheresse vaginale
- Changements d'humeur
- Modifications de la peau et de la pilosité
- Fatigue

THS
(traitement hormonal de substitution)
aujourd'hui

Est-ce encore une option?

Effet des hormones stéroïdiennes sur les cellules

Elles peuvent avoir différents effets sur divers tissus

- **Les estrogènes sont des messagers extra et intra-cellulaires et stimulent la croissance cellulaire**
- **En règle générale ils ont un effet sur la prolifération cellulaire**
- **La progestérone a un effet trophique**
- **Les progestatifs ont en général un effet atrophique sur l'endomètre**

Hormones utilisées pour le THS

Estradiol

(17 β estradiol, valérate d'estradiol)

voie orale, sous-cutanée, voie vaginale, i.m.

Estrogènes conjugués

(50% sulfate d'estrone, 23% equiline)

voie orale, voie vaginale

Estriol

voie orale, voie vaginale

Hormones utilisées pour le THS

- **Progestérone naturelle**
- **Progestatifs dérivés de la progestérone**
 - **Acétate de médroxiprogestérone**
 - **Médrogestone**
 - **Acétate de cyprotérone**
 - **Dihydrogestérone**
- **Progestatifs dérivés de la nortestostérone**
 - **Noréthistérone**
 - **Norgestrel, désogestrel, lévonorgestrel, desogène, dienogest**

Schémas thérapeutiques

Monothérapie estrogénique



Progestatifs séquentiels



THS séquentiel continu



THS combiné continu



Epidémiologie du THS

- Environ 8 millions de femmes aux USA prennent des estrogènes seuls, et environ 6 millions suivent la thérapie hormonale combinée
- 45% des femmes américaines nées entre 1897 et 1950 ont suivi le THS pendant au moins un mois, et 20% pendant 5 ans ou plus

Effets du THS sur les taux d'hormones circulantes

- **Le traitement hormonal de substitution (THS) double les taux d'estrogènes et de progestérone chez la femme après la ménopause mais ne restaure pas l'environnement hormonal ou l'activité ovarienne**

Autres substances utilisées pour soulager les symptômes de la ménopause

Tibolone (C19, dérivée de la Noréthistérone

Analogue synthétique de stéroïdes capable d'interagir avec les récepteurs estrogéniques, progestatifs et androgéniques

Raloxifene

Modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM en anglais « selective estrogen receptor modulator »)

Phytoestrogènes

Fosamax

Androgènes

L'étude WHI

- **But de l'étude : cerner les risques et les avantages des démarches susceptibles de réduire l'incidence des cardiopathies, des cancers du sein et du colon, ainsi que des fractures chez les femmes après la ménopause**

Étude WHI (2)

- 161 809 femmes âgées entre 50 et 79 ans furent sélectionnées entre 1993 et 1998 pour un ensemble d'études cliniques sur des régimes diététiques pauvres en graisse, supplément en calcium et vitamine D, 2 essais d'utilisation d'hormone après la ménopause, et une étude d'observation dans 40 centres cliniques américains

Étude WHI (3)

- Type de THS étudié
 - **THS combiné continu**
 - **Estrogènes conjugués administrés par voie orale**
 - **Type d'étude**
 - **En double aveugle**

Résultats WHI : JAMA 7-17-2002 (1)

- 16 608 femmes sans antécédent d'hystérectomie ont participé à une étude randomisée sur un THS combiné continu avec des estrogènes conjugués et de l'acétate de médroxiprogestérone
- L'étude fut vite arrêtée en raison de risques pour la santé supérieurs aux bénéfices réels, au terme de 5,2 années en moyenne de suivi

Résultats WHI : JAMA 7-17-2002 (2)

Le bras de l'étude correspondant au THS combiné a été arrêté après 5,2 ans au lieu de 8 car le contrôle intermédiaire des résultats a montré que les risques l'emportaient sur les avantages du traitement

Résultats WHI : JAMA 7-17-2002 (3)

Risques constatés : légère augmentation mais non significative de

- **cancer du sein**
- **cardiopathies coronariennes**
- **apoplexie**
- **caillots sanguins**

Avantages constatés : risque peu élevé de

- **fractures du col du fémur**
- **cancer du colon**

Alarme du NIH

3 /3/ 2004

- L'étude WHI fut totalement arrêtée
- Aucun bénéfice pour le système cardio-vasculaire

Risque de cardiopathie

- **Le risque était de 29% plus élevé pour le groupe sous THS combiné que pour le groupe avec le placebo**
- **L'augmentation annuelle de risque pour une femme était relativement bas**
- **Au terme d'une année, 37 cas de cardiopathies pour 10 000 ont été dénombrés dans le protocole du THS combiné, contre 30 cas dans le groupe avec placebo**

Risque de cancer du sein

- **Le risque était de 26% plus élevé dans le groupe traité**
- **En moyenne en 1 année, 8 cas supplémentaires ont été observés dans ce groupe**
- **L'augmentation était évidente au bout de 4 ans, et le risque était probablement cumulatif**

Risque d'apoplexie et de caillots sanguins

- Augmentation de 41% pour le groupe du THS
- 29 cas en moyenne sur 10 000 femmes contre 20
- Le risque apparut au cours de la 2ème année de traitement
- Un taux deux fois plus grand de caillots sanguins que dans le groupe avec placebo
- 34 cas en moyenne sur 10 000 femmes contre 16

Avantages mis en évidence dans l'étude sur le THS combiné - WHI

- **Cancer du colon**
 - **Diminution de 37 % dans le groupe du THS**
 - **10 cas en moyenne sur 10 000 femmes contre 16 dans le groupe avec placebo**
 - **Les bénéfices apparurent au bout de 3 ans de traitement, et devinrent plus significatifs avec le temps**

Avantages mis en évidence dans l'étude du THS combiné - WHI

- **Fractures osseuses**

- **Première étude mettant en évidence une diminution du risque de fractures au niveau de la colonne vertébrale, et d'autres fractures dues à l'ostéoporose**
- **Diminution de 24% sur la totalité des fractures, et de 34 % sur le nombre de fractures du col du fémur**
- **10 cas contre 15 (5 cas de moins annuellement sur 10 000 femmes)**

Cancer de l'utérus et le THS

- **Une exposition prolongée de l'utérus aux estrogènes en l'absence de la progestérone augmente le risque du cancer de l'endomètre**
- **La progestérone ou les progestatifs doivent être utilisés pendant au moins 10 jours pour une protection statistiquement fiable**

Cancer de l'ovaire et le THS

- Une étude récente suggère que le THS combiné n'augmente pas le risque si la progestérone est utilisée au moins 15 jours par mois
- Les estrogènes augmentent le risque du cancer de l'ovaire, et le risque augmente avec le temps d'utilisation (sur plus ou moins 20 ans de traitement)

Ostéoporose et THS

- **Le THS diminue de 30% le risque de fracture du col du fémur, et de 50% celui des vertèbres**
- **1 femme sur 80 souffrira de fractures**
- **Un effet de protection semble exister, et dépend de la durée (plus ou moins 10 ans)**

La maladie d'Alzheimer et le THS

- **JAMA nov. 2002**
- **41% de diminution de risque de maladie d'Alzheimer (26 cas sur 1066 femmes ayant suivi le THS contre 58 cas sur 800 ne l'ayant pas suivi)**
- **Les femmes qui ont suivi le THS pendant 10 ans ou plus ont un risque comparable à celui chez les hommes**

Tibolone

- Efficace sur:
 - Les bouffées de chaleur
 - La transpiration
 - Les vertiges
 - Les céphalées
 - La sécheresse vaginale
 - La dyspareunie
- Inhibe la FSH
- Stimule la libido

Tibolone II

- Aucune activité estrogénique sur l'endomètre
- 12% de cas de saignement irrégulier (non expliqué)
- Atrophie de l'endomètre à l'échographie et à la biopsie
- Aucune incidence sur les fibromes
- Peut être associé aux analogues de la GnRH pour limiter les symptômes hypoestrogéniques

Tibolone III

- **Efficace sur l'os**
- **Diminue de 50% le remodelage osseux**
- **Semble avoir moins d'effets sur le sein**
- **Effet inotrope sur le cœur, aucun effet sur la pression sanguine**

Raloxifene

- Dérivé du tamoxifène et utilisé principalement pour prévenir la récurrence du cancer du sein
- Effets : agonistes ou antagonistes sur différents tissus
- Utilisé principalement pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose
- Effets également sur le système vasculaire et le métabolisme
- Recherches en cours (Ruth, More)

Biphosphonates

- Ils diminuent l'activité des ostéoclastes
- Ils sont fixés par l'os
- Absorption très réduite
- Quelques effets secondaires
- Durée des effets sur l'os jusqu'à un an après la fin du traitement

Alternatives au THS

Recommandations générales

- **Ne pas fumer**
- **Manger sainement**
- **Maintenir un poids normal**
- **Faire des exercices physiques adéquats**
- **Diminuer le stress**

Alternatives au THS

Bouffées de chaleur

- **Changement de mode de vie**
- **Aliments à base de soja**
- **Antidépresseurs**
(Effexor, Prozac, Paxil)
- **Hypotenseurs**
(Catapresan)

Alternatives au THS

Sécheresse vaginale

- **Lubrifiants vaginaux (crèmes vaginales)**
- **Estrogènes par voie vaginale (crèmes, gels, ovules, anneau vaginal)**

Alternatives au THS

Ostéoporose

- Calcium, vitamine D, exercice physique
- S'il y a risque : Livial, Evista, Fosamax

Alternatives au THS

Cardiopathie

- **Contrôler et maintenir un taux de cholestérol normal**
- **Contrôler et maintenir une pression sanguine normale**

Questions ouvertes

- **Des faibles doses d'estrogènes et de progestatifs diminueront-elles les risques ?**
- **D'autres types d'estrogènes et de progestatifs ou d'autres voies d'administration comportent-ils des risques différents ?**
- **Quelle est la meilleure méthode pour arrêter de prendre les estrogènes et les progestatifs ?**

Conclusions

- **Des recherches sont encore nécessaires et souhaitables**
- **Une dose standardisée, parfaite et sans risque pour toutes les femmes n'existe probablement pas**
- **La meilleure dose est la moins élevée possible capable de traiter les symptômes chez chaque patiente**
- **Les risques génétiques et personnels doivent être soigneusement évalués**