



Ménopause, avant
pendant et après



Auteur du guide

Dr Catherine Waeber Stephan, endocrinologue FMH, spéc. en endocrinologie de la reproduction, Clinique Générale Ste-Anne, Rue Hans-Geiler 6, 1700 Fribourg



Edition 2012 – Réédition 2014 – Mise à jour 2019

Sommaire

- | | |
|--|--------|
| 1. Avant la ménopause | 04 * |
| 2. La pré- et la périménopause | 08 * |
| 3. La ménopause est-elle difficile à vivre? | 10 * |
| 4. Traitement hormonal de la ménopause (THM) ou quelle hormone à quel moment? | 12 * |
| 5. Pourquoi utiliser des hormones bio-identiques? | 14 * |
| 6. Quel mode d'administration et quelle posologie sont à recommander? | 16 * |
| 7. Quels sont les risques associés au traitement hormonal de la ménopause (THM)? | 18 * |
| 8. Mise à jour | 22 * |
-

1. Avant la ménopause

Le but premier de la fonction ovarienne est d'assurer la descendance, de «faire des petits». De la puberté à la préménopause, l'activité des ovaires est cyclique, d'environ 28 jours. Pendant les 14 premiers jours, elle assure le développement de l'œuf (ovocyte) et du follicule, la «coquille» qui entoure l'ovocyte et qui va produire tous les éléments nécessaires à sa bonne maturation dont les androgènes (hormones mâles) qui s'aromatiseront (se transformeront) en œstrogènes (hormones femelles), les facteurs de croissance, le glucose pour l'énergie, etc. Entre les jours 13–15 du cycle (le jour 1 étant le 1er jour des règles), il y a l'ovulation, soit la ponte de l'œuf qui sera capté par la trompe de fallope pour y être fécondé par un spermatozoïde ou non.

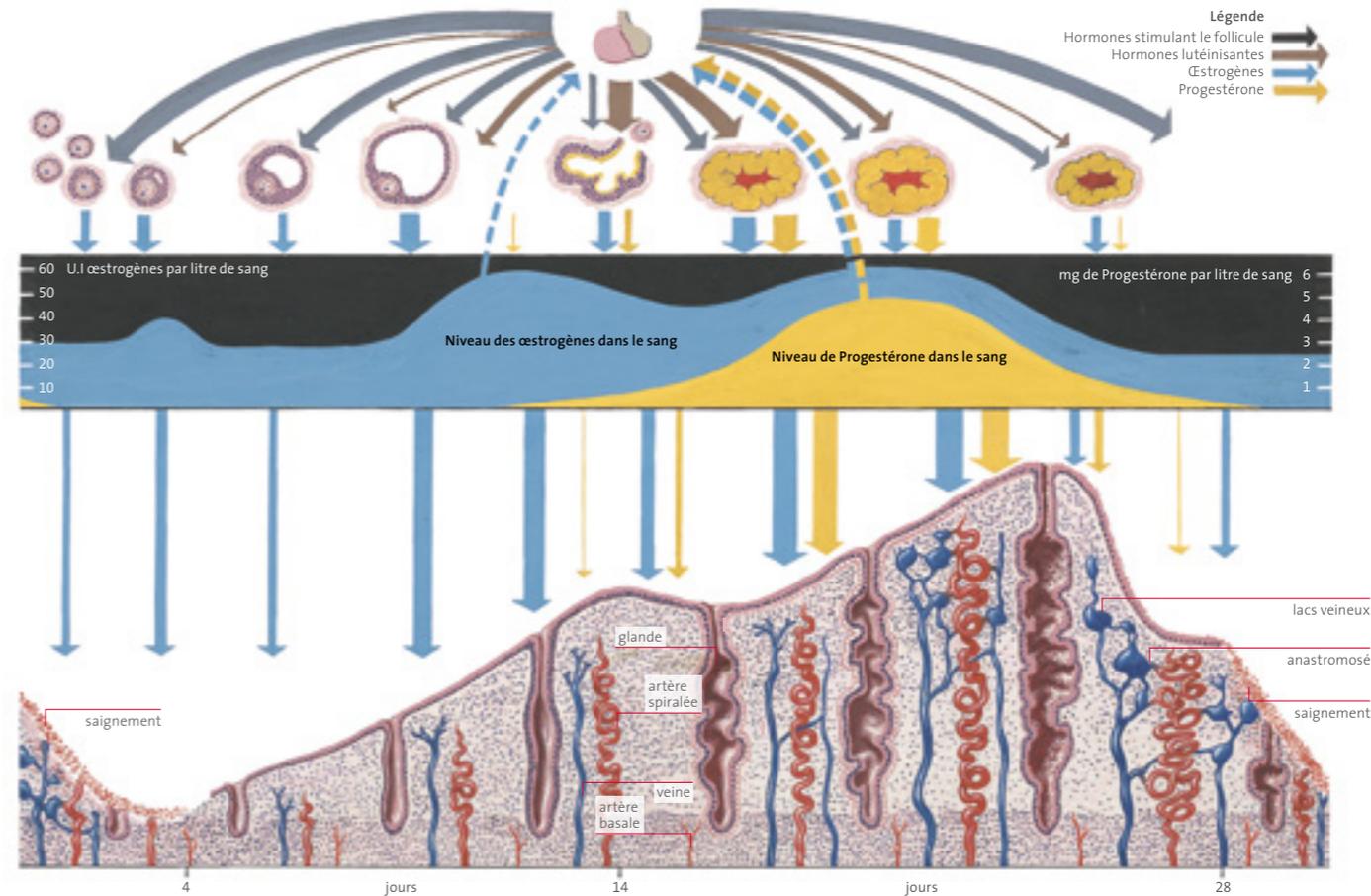
Après la ponte, le follicule qui reste dans l'ovaire se transforme en «corps jaune» (de couleur jaune) et c'est ce corps jaune qui va produire la progestérone (l'hormone responsable de la gestation).

Si l'œuf a été fécondé, donc s'il y a grossesse, le corps jaune se développe, la progestérone augmente dans le sang et via l'hypophyse (petite glande sous le cerveau), la fonction ovarienne est stoppée pour éviter de faire un autre bébé quand on en porte déjà un! C'est l'effet contraceptif de la progestérone.

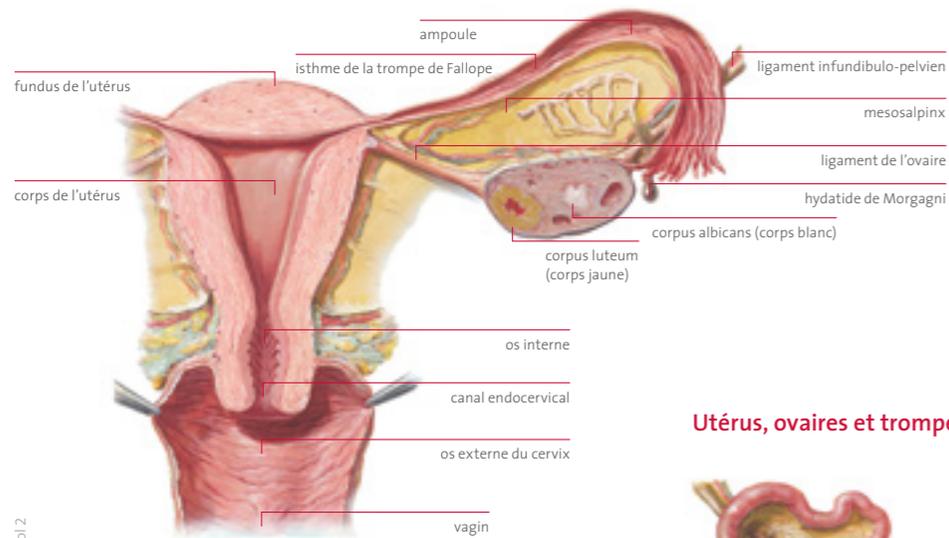
S'il n'y a pas eu de grossesse, le corps jaune s'atrophie (se ratatine) d'où la chute du taux de progestérone qui informe l'hypophyse qu'il n'y a pas de grossesse, ce qui déclenche les règles (menstruations).

Le corps jaune produit aussi des œstrogènes qui en chutant entraînent des troubles de l'humeur, de la déprime, des céphalées, etc., et informent l'hypophyse qu'elle peut stimuler le cycle suivant.

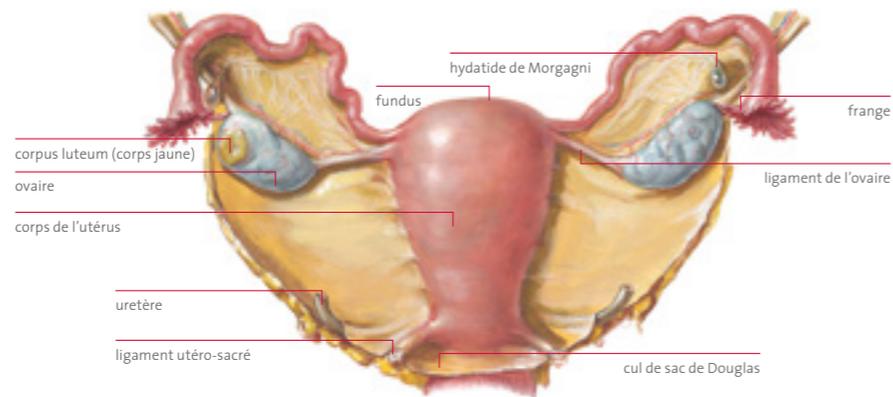
Régulation hormonale du cycle menstruel



Utérus, ovaires et trompes utérines



Utérus, ovaires et trompes utérines



En résumé, les ovaires produisent pendant la période fertile:

Des androgènes (hormones mâles) qui se transforment en grande partie en œstrogènes (hormones femelles), mais qui vont aussi exercer leurs effets «mâles» sur la libido et la musculature.

Des œstrogènes (hormones femelles) qui ont un impact à tous les niveaux dont:

- L'endomètre (la moquette) d'une épaisseur de 2–10 mm, qui se développe dans l'utérus pour préparer la nidation de l'œuf fécondé (embryon).
- Les seins qui se développent à la puberté sous l'effet des œstrogènes.
- Le psychisme féminin.
- Le remodelage des os dont une grande partie est assurée par les œstrogènes.
- Le système cardio-vasculaire et l'effet protecteur des œstrogènes sur les artères saines et le bon cholestérol.

- La répartition du tissu adipeux en «poire» (féminin) plutôt qu'en «pomme» (masculin).
- La texture de la peau, des cheveux, la pilosité.
- L'humidification du vagin et l'hydratation des muqueuses. Bref tout ce qui nous fait «femme».

La progestérone (pour la gestation) va stopper la prolifération de l'endomètre sous l'effet des œstrogènes et le modifier pour qu'il accueille l'embryon (l'œuf fécondé).

- La progestérone a un effet anxyolitique, sédatif, très légèrement anti-rétention d'eau.
- La chute de la progestérone, 14 jours après l'ovulation en l'absence de grossesse, va déclencher les règles (les menstruations) soit l'élimination de l'endomètre qui n'a pas servi.

2. La pré- et la périménopause

À la naissance, la réserve en œufs (follicules) dans les ovaires avoisine le million; à la puberté, les 400 000! Cette perte des ovocytes est inéluctable et dès l'âge de 38 ans environ, la fertilité diminue de façon drastique car les femmes ont été «programmées» à une époque où elles mourraient jeunes et elles n'ont pas été «reprogrammées» depuis que leur espérance de vie avoisine les 85 ans.

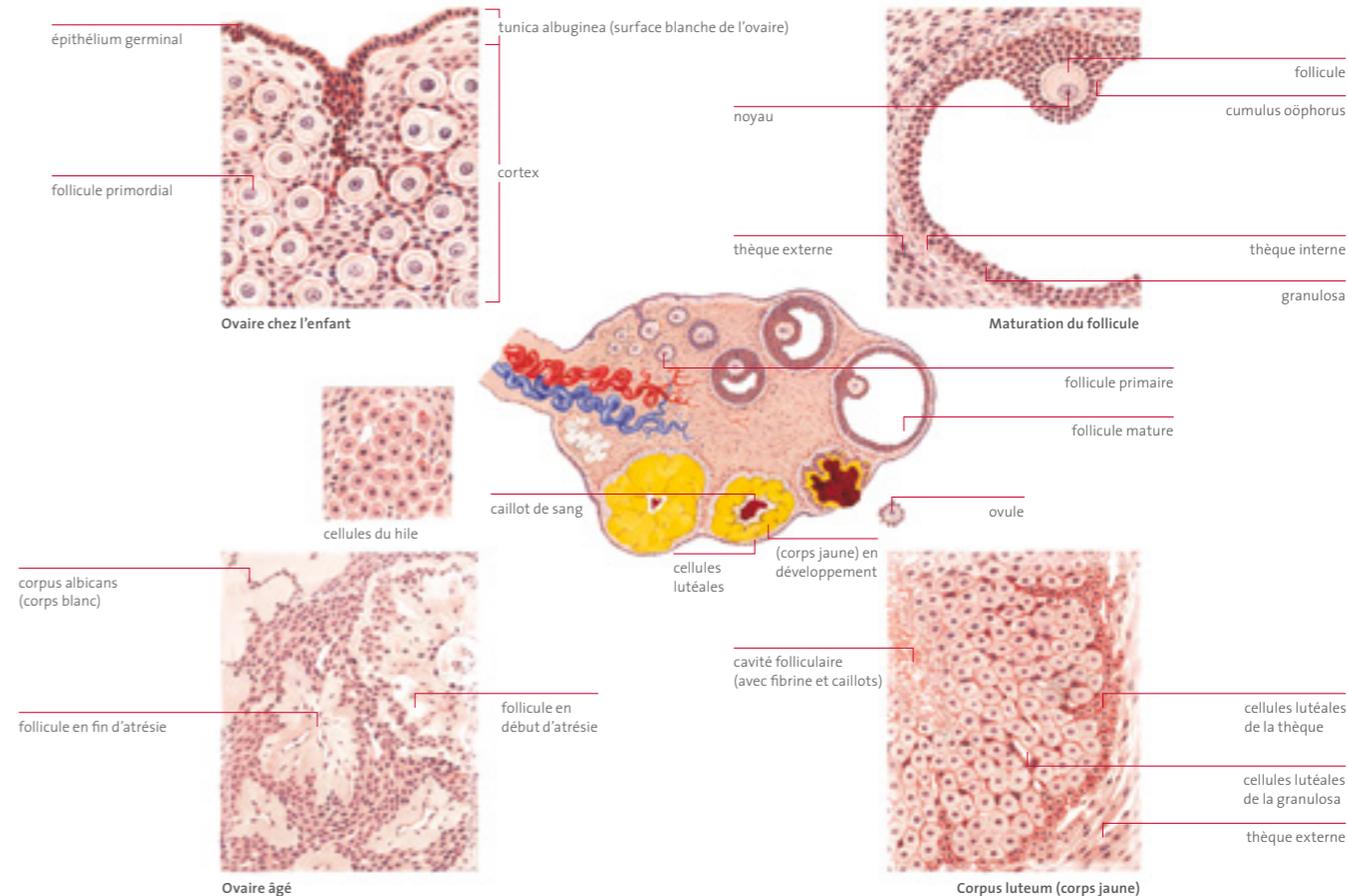
Dès 40–50 ans, la réserve ovarienne s'épuise et avec elle, la production des hormones. C'est d'abord la production de la progestérone par le corps jaune qui est moins bonne (insuffisance lutéale), d'où le raccourcissement des cycles et les symptômes de déficit en progestérone (insomnie, troubles de l'humeur). Puis il n'y a plus d'ovulation, mais les follicules produisent toujours des œstrogènes. Les cycles deviennent «anarchiques», les règles sont souvent abondantes voire hémorragiques car le taux des œstrogènes non compensé par la progestérone est élevé, à l'origine de chaleur («fièvre hormonale»), de transpiration profuse, de gonflement et de tension des seins (mastodynie), de rétention d'eau et de prise de poids.

Durant cette phase qui peut durer de 2–3 ans, le traitement hormonal consiste à substituer la progestérone en 2e phase de cycle soit du 16^{ème} au 25^{ème} jour aussi longtemps qu'il y a des règles (hémorragies de privation) après l'arrêt de la progestérone au 25^{ème} jour. Les hémorragies de privation permettent d'affirmer que les ovaires n'ont pas encore cessé de produire des œstrogènes.

L'arrêt de la sécrétion des œstrogènes est l'étape ultérieure. De plus en plus souvent et pendant des périodes de plus en plus longues, les ovaires ne sont plus capables de produire suffisamment d'œstrogènes. Ces périodes sont entrecoupées de phases de récupération de plus en plus courtes, ce qui explique les importantes fluctuations dans l'apparition des symptômes du déficit hormonal.

Enfin, la réserve ovarienne s'est épuisée et il n'y a plus de développement de follicules et par conséquent plus de production de progestérone ni d'œstrogènes: c'est l'arrêt des règles et la ménopause.

Développement et structures de l'ovaire



3. La ménopause est-elle difficile à vivre?

La ménopause est donc un processus physiologique (naturel) qui correspond à la cessation de l'activité ovarienne, à la fin de la période de fécondité et qui s'installe vers l'âge de 51 ans \pm 5 ans chez la plupart des femmes. Pour les femmes concernées (elles le seront toutes un jour), les répercussions sont multiples et plus ou moins ressenties.

Pour certaines, les répercussions sont plutôt émotionnelles avec l'arrêt des règles qui coïncident avec le départ des enfants (le nid qui se vide), le commencement d'une nouvelle période de la vie, le vieillissement.

Pour d'autres, les symptômes physiques sont d'emblée invalidants avec les «vapeurs» (phénomènes vasomoteurs), les troubles du sommeil, les sautes d'humeur, l'irritabilité, la déprime, etc.



Une fois installée, la ménopause s'accompagne de modifications physiques liées à la perte des œstrogènes et des androgènes à long terme.

Le déficit en androgènes s'accompagne de manque voire de perte de libido, d'un appauvrissement de la masse musculaire et du développement du tissu adipeux péri-abdominal (le pneu), d'une prise de poids et d'un changement de la silhouette.

A long terme, le déficit œstrogénique a des répercussions sur la masse osseuse et favorise l'ostéoporose.

Il n'y a plus d'effet protecteur des œstrogènes sur les artères et le bon cholestérol d'où l'augmentation exponentielle des maladies cardio-vasculaires qui sont aujourd'hui la cause principale de décès chez les femmes âgées, encore bien avant les cancers et en particulier le cancer du sein.

Après la ménopause, la peau vieillit, les muqueuses s'atrophient, les cheveux se fragilisent et tombent, les articulations se grippent (arthrose).

Toutes les femmes sont ménopausées mais toutes ne développent pas ce cortège de désagréments. Pour celles qui en souffrent (environ 80% des femmes), les traitements hormonaux de la ménopause vont améliorer leur qualité de vie et gommer les symptômes dus au déficit hormonal.

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) nécessite toutefois de respecter certaines règles pour ne pas exposer les utilisatrices à des risques qui effaceraient les bénéfices d'un tel traitement.

4. THM = Traitement hormonal de la ménopause ou quelle hormone à quel moment?

A. La progestérone micronisée bio-identique par voie orale (100–300 mg/jour au coucher)

Elle compense l'effet prolifératif des œstrogènes sur l'endomètre et empêche le développement d'une hyperplasie (épaississement) ou d'une néoplasie (cancer) de l'endomètre. La progestérone doit donc toujours être prescrite chez une femme qui a sa matrice (utérus). Chez celles qui ont subi une ablation de l'utérus (hystérectomie), la prescription de progestérone est à évaluer pour ses effets bénéfiques sur le sommeil, le psychisme mais aussi sur les vapeurs surtout nocturnes.



B. Les œstrogènes

Au début, la substitution en œstrogènes est à prescrire à dose faible sur des périodes courtes, par exemple pendant 21 jours sur 28. Par la suite, la dose minimale efficace sur les symptômes peut être donnée en continu, associée à de la progestérone pendant 12 jours/ mois avec des hémorragies de privation ou en combiné – continu, selon le souhait de la femme d'avoir ou non des règles.

C. Les androgènes

Chez certaines femmes qui souffrent d'une perte totale de libido, la prescription de testostérone en gel ou de DHEA (hormone mâle d'origine surrénalienne) est à envisager après discussion avec leur médecin.

5. Pourquoi utiliser des hormones bio-identiques?

Dans le THM on utilise un oestrogène afin de traiter les symptômes, auquel on associe un progestatif (progestérone bio-identique ou progestatif de synthèse) afin d'empêcher le développement d'une hyperplasie (épaississement) ou d'une néoplasie (cancer) de l'endomètre chez les femmes qui ont leur utérus.

A. Hormones bio-identiques

Le 17 β -estradiol bio-identique: l'oestrogène produit par le follicule ovarien, le 17 β -estradiol, est l'hormone bio-active qui va exercer ses effets sur les différents organes œstrogéno-sensibles comme l'endomètre, le vagin, les seins, la peau, le cerveau, le foie, les os, etc.

Le but du THM est de mimer au plus près l'hormone humaine. Lorsque le 17 β -estradiol est délivré par la peau, en gel ou en patch, il n'est que peu métabolisé en œstrone (E1 = œstrogène très puissant) au niveau du foie, ce qui n'est pas le cas pour le 17 β -estradiol

pris en comprimé per os (par la bouche). L'augmentation de l'œstrone (E1), observée avec les oestrogènes oraux, va entraîner une augmentation du volume des seins, des mastodynies, de la rétention d'eau et souvent une prise de poids.

Le processus de fabrication industriel employé (généralement à partir des racines de Yam) n'est pas déterminant, mais l'hormone ainsi produite devrait être identique à celle produite par le corps.

La progestérone micronisée bio-identique est conditionnée dans des capsules qui doivent être prises oralement de préférence avant de dormir (effet bénéfique sur le sommeil).

La dydrogestérone, très proche de la progestérone bio-identique, est une alternative adéquate pour l'effet antiprolifératif sur l'endomètre, mais n'a pas d'effet sur le cerveau.

B. Hormones non bio-identiques

Les hormones d'origine végétale (phyto-œstrogènes) sont certes naturelles, mais elles ne sont pas identiques aux hormones humaines qui, au fil de notre longue évolution, ont développé des caractéristiques spécifiques à l'être humain

Les hormones de synthèse (éthinyloestradiol) sont 10x plus puissantes et sont prescrites dans des situations gynécologiques bien précises comme les kystes ovariens, les saignements anarchiques ou pour la contraception.

Ces hormones ont été modifiées chimiquement pour leur donner des propriétés biologiques particulières.

Les progestatifs synthétiques (acétate de cyprotérone, lévonorgestrel, médroxy-progestérone acétate, NETA, drospirénone, diénogest, acétate de normégestrol, etc.) ont été développés surtout pour leurs effets contraceptifs dans les pilules œstro-progestatives et pour leurs effets anti-prolifératifs au niveau de l'endomètre dans les traitements de la ménopause avant l'apparition sur le marché des progestérones bio-identiques.

Certains progestatifs ont des effets anti-androgéniques, recherchés chez les femmes hirsutes, acnéiques; d'autres ont des effets anti-minéralo-corticoïdes, favorables contre la rétention d'eau, les migraines, etc.

Associé à un stérilet, le lévonorgestrel empêche le développement de l'endomètre dans l'utérus d'où l'effet favorable sur les saignements.

6. Quel mode d'administration et quelle posologie sont à recommander?

Le traitement hormonal de la ménopause doit être prescrit à la «carte», au cas par cas, selon les souhaits de la patiente (avec ou sans règles), selon l'intensité des symptômes ressentis, l'habitus (la silhouette) plutôt gynoïde, androïde ou neutre, selon le poids, les facteurs de risque de cancer du sein et de risques cardio-vasculaires (tabagisme, hérédité, diabète, hypertension artérielle, thrombose), le mode de vie (activité sportive, activité professionnelle) et seulement après un examen clinique, gynécologique et sénologique complet.

Eviter le premier passage hépatique!

Auparavant, les œstrogènes étaient surtout administrés par voie orale sous forme de comprimés. Après leur absorption par le tractus gastro-intestinal et leur transport dans le foie, les œstrogènes sont en grande partie métabolisés en œstrone et autres métabolites. Seule une faible proportion de 17 β -œstradiol passe dans le sang et arrive aux sites cibles de l'organisme. Pour cette raison, une quantité élevée d'œstrogènes per os est nécessaire pour assurer la

réussite du traitement. Les œstrogènes administrés par voie transdermique évitent le premier passage hépatique et sont peu métabolisés par le foie en œstrone. Ainsi la voie transdermique permet d'administrer des doses 40 fois inférieures aux doses nécessaires par voie orale.

Le foie est une magnifique usine chimique dans laquelle nous fabriquons des protéines indispensables au transport du cholestérol, qui est le précurseur des hormones stéroïdiennes comme les œstrogènes, les androgènes, le cortisol mais aussi les vitamines A, D, E, K. Dans le foie, nous fabriquons les facteurs de la coagulation, les précurseurs du système de régulation de la tension artérielle, les facteurs de croissance (IGF-1), la protéine qui transporte les hormones mâles (SHBG), etc. Nous y produisons aussi du glucose pendant la nuit pour se lever en forme. Le foie est donc un organe incontournable de notre métabolisme et la plupart des médicaments y sont transformés en substances plus ou moins actives.

Les œstrogènes per os vont donc entraîner des modifications de ces protéines qui peuvent être bénéfiques, comme l'augmentation du bon cholestérol «-HDL», l'augmentation de la SHBG. Par contre, les œstrogènes per os entraînent une augmentation des facteurs de la coagulation et un risque augmenté de thrombose et d'embolie pulmonaire, ce qui n'est pas le cas pour les œstrogènes transdermiques.

La diminution de la synthèse d'IGF-1 (facteur de croissance dépendant de l'hormone de croissance) va accentuer la perte musculaire et l'adiposité péri-abdominale, la production de glucose et l'hyperinsulinisme. L'augmentation des précurseurs de la rénine va favoriser l'hypertension artérielle et aggraver les risques cardio-vasculaires.

La progestérone prise en capsule acquiert par l'intermédiaire du foie des effets calmants, anxiolytiques et donc somnifères transmis au cerveau d'où l'avantage de prendre la progestérone au coucher.

La progestérone per os contribue non seulement à l'amélioration de l'humeur mais aussi à la régénération des cellules nerveuses comme cela a été maintes fois prouvé par des études scientifiques.

La dydrogestérone per os n'a pas d'effet «somnifère» et peut donc être prise le matin.

La progestérone par voie vaginale est utilisée plutôt en procréation médicalement assistée (PMA).

La progestérone en gel ne peut se substituer à la progestérone per os, car son efficacité est beaucoup plus faible et n'assure pas de façon certaine l'effet anti-prolifératif sur l'endomètre. Elle peut être appliquée localement en cas de légères tensions mammaires (mastodynies).

7. Quels sont les risques associés au traitement hormonal de la ménopause (THM)?

Ils ressortent de ce qui précède, à savoir un risque augmenté de thrombose et d'embolie pulmonaire, d'AVC (accidents vasculaires cérébraux), de complications biliaires lorsque les œstrogènes sont pris per os et chez des femmes à risque. Ces événements sont certes rares (1–3 cas/1'000 et par année d'utilisation) et dépendent beaucoup des prédispositions génétiques.

Quant au risque accru de cancer du sein, la hantise de toute femme prenant des hormones, les études récentes dont l'étude française de l'INSERM E3N, actualisée en novembre 2013, ont pondéré les résultats hyperalarmants de l'étude américaine WHI publiée en juillet 2002.



Lorsque le traitement hormonal de la ménopause est bio-identique (17 β -œstradiol par voie transdermique et surtout progestérone bio-identique ou dydrogestérone), le risque de développer un cancer du sein n'est pas différent du risque chez une femme sans traitement (Risque Relatif RR = 1). Dans l'étude WHI américaine, comme dans d'autres études anglo-saxonnes, le progestatif utilisé était synthétique, essentiellement du MPA, et plus que l'œstrogène, c'est ce progestatif qui serait responsable de l'augmentation du risque relatif de cancer du sein (8 cas/10'000 femmes / année soit une augmentation du risque relatif de 1.0 à 1.26, ce qui n'est pas statistiquement significatif).

La progestérone bio-identique en revanche n'augmenterait pas le risque de cancer du sein car elle aurait un effet protecteur sur le tissu mammaire.

Bien que l'éventualité d'évènements indésirables ne puisse jamais être entièrement exclue, il est possible de réduire les risques liés au traitement hormonal de la ménopause en choisissant un traitement bio-identique et en l'adaptant «à la carte» à chaque patiente.

A quelle fréquence faut-il pratiquer des contrôles médicaux?

Les mesures de prévention et de dépistage gynécologique et sénologique (frottis, mammographie, échographie) doivent être poursuivies régulièrement comme c'était le cas avant le THM. L'anamnèse (antécédents médico-chirurgicaux personnels et

familiaux de thrombose, de cancer du sein, etc.), l'examen clinique (poids, tension artérielle, palpation des seins) et quelques examens de laboratoire (glucose, cholestérol, FSH, oestradiol, etc.) ainsi que le mode de vie doivent être documentés avant et pendant tout traitement hormonal pour déceler et traiter les facteurs de risque comme l'obésité, le diabète, le tabagisme, l'alcool, le manque d'exercice physique et le stress.

A quelle dose et pour combien de temps prescrire un THM?

Le concept «dose la plus faible pour la période la plus courte» n'est plus d'actualité! Le nouveau concept s'appuie sur la dose efficace pour faire disparaître les symptômes, le type de traitement (combiné-continu ou combiné-séquentiel) et la voie d'administration (transdermique, orale).

Le THM ne doit pas obligatoirement être stoppé de façon routinière à 65 ans, mais peut être prolongé pour des patientes en bonne santé, qui ont une espérance de vie élevée. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être programmée régulièrement, par exemple tous les 2 ans.

Pour la progestérone, la prise peut être cyclique, soit 10–12 jours/mois avec des hémorragies de privation souvent souhaitées en début de ménopause. La progestérone prise oralement chaque jour en combiné-continu avec les oestrogènes est le traitement de choix des femmes plus âgées qui ne souhaitent pas de règles.

Toutefois, ces «principes de base» ne s'appliquent pas à toutes les femmes qui restent des individus uniques et qui méritent, je le répète, un traitement «à la carte». Les dosages hormonaux (oestradiol, progestérone, FSH, LH, androgènes, etc.) ont leur place en pré- et en périménopause mais n'apportent que peu d'informations une fois la ménopause avérée. Chez les femmes ménopausées plus âgées, les dosages d'hormones sont à adapter en fonction des symptômes et des souhaits de chacune d'elle.

8. Mise à jour

En novembre 2013, l'ensemble des sociétés internationales de ménopause est arrivé à un « consensus statement » sur le THM.

Ce consensus souligne notamment que le THM est le traitement le plus efficace des troubles du climatère, qu'il prévient les fractures chez les femmes à risque, qu'il diminue les événements coronariens lorsqu'il est débuté avant 60 ans ou dans les 10 ans après le début de la ménopause, qu'il n'influence que très peu le risque de cancer du sein et le risque d'accident thrombo-embolique veineux.

En décembre 2016, dans un article paru dans le New England Journal of Medicine (la « bible » de la littérature médicale), «les auteurs de la WHI regrettent les interprétations éronnées des données de l'étude et ajoutent que le traitement hormonal [...] de la ménopause apporte plus de bénéfices que de risques. [...] Le traitement hormonal de la ménopause est le traitement le plus efficace sur les symptômes.»

En juin 2017, la Société Nord-américaine de la ménopause a émis de nouvelles recommandations:

Indications au traitement hormonal de la ménopause (THM)

- **Symptômes vasomoteurs**
- **Prévention de la perte de masse osseuse (et donc de l'ostéoporose).**
- Hypogonadisme, castration ou insuffisance ovarienne primaire prématurée.
- Atrophie urogénitale

Le THM utilisant la voie transdermique pour les oestrogènes n'augmente pas le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux. La progestérone micronisée bio-identique donnée per os au coucher jusqu'à 300 mg/jour diminue de façon significative les vapeurs, les sudations profuses nocturnes et améliore la qualité du sommeil.

La progestérone micronisée bio-identique serait moins thrombogène que les autres progestatifs.

Le THM combiné à la progestérone bio-identique n'influence pas l'incidence de cancer du sein (risque relatif = 1) à 5 ans.

Un THM débuté avant 60 ans ou dans les 10 ans après le début de la ménopause diminue de façon significative la mortalité globale et n'augmente pas le risque d'apoplexie.

Au final, la décision doit se prendre au cas par cas.

Avec le soutien de Vifor Pharma Suisse
