

La Ménopause dans tous ses états

Dr Anne HEINRICH

Gynécologue, Haguenau

Dr Sophie MARADEIX

Dermatologue, Haguenau

Dr Vinciane GOILLOT

Gynécologue, CH Haguenau

FMC – 01/03/2022

Définition



« Succession de modifications progressives en lien avec le temps qui passe »



Aménorrhée consécutive de 12 mois

FSH élevée (> 40UI/l) et E2 bas (<20 pg/ml)

Introduction

AGE

83% entre **50 et 54 ans** (fourchette large 47-57 ans)

Espérance de vie des femmes dans le monde : 68 ans...
→ 85 ans en France

Population > 65 ans :

→ en 2000 : 7% de la population

→ en 2050 : 16% de la population

Avec l'allongement de l'espérance de vie, il devient essentiel d'informer les femmes et de dépister ces troubles pour mettre en place une stratégie de prévention ou une thérapeutique

Signes cliniques

BOUFFEES DE CHALEUR

87% des femmes

SYNDROME ANXIO-DEPRESSIF

40% des femmes

SIGNES RHUMATOLOGIQUES

SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

SIGNES CUTANES

PRISE DE POIDS

+ 5kg en 5 ans en moyenne

Signe cliniques

Syndrome génito-urinaire

70% des
femmes
ménopausées

- Signes URINAIRES
- Troubles SEXUELS
- ATROPHIE vulvovaginale
- PROLAPSUS

1^{ère} Consultation

Balance bénéfices-risques

Clinique

- Symptômes
- Qualité de vie
- Risque cardiovasculaire
- Risque fracturaire
- Risque oncologique

Diagnostics différentiels

SUEURS, CYCLES IRREGULIERS

- Hyperthyroïdie
- Hyperprolactinémie
- Grossesse

Diagnostics différentiels

BOUFFEES VASOMOTRICES ATYPIQUES

➤ Persistance sous THM adapté, apparaissant/récidivant à distance de la ménopause, modifications des caractères habituels

- Iatrogène
- Endocrino : hyperthyroïdie/paraT
- Neuro : Parkinson
- Tumorale : lymphome
- Infection : tuberculose

Vasodilatateurs (nitroglycérine, prostaglandine)

Inhibiteurs calciques (nifédipine, vérapamil, diltiazem)

Acide nicotinique

Morphine et autres opiacés

Glucocorticoïdes de synthèse (triamcinolone, méthylprednisolone)

Tamoxifène, inhibiteur de l'aromatase

Chimiothérapie (cyclosporine, doxorubicine, dacarbazine, cisplatine)

Antibiotiques (vancomycine, rifampicine)

Antimigaineux (*calcitonin gene-related peptide*)

Inhibiteur pompe proton (omeprazole...)

Diagnostics différentiels

METRORRAGIES

- Toujours évoquer un cancer endométrial
- Reprise de l'activité ovarienne
- Troubles trophiques de l'endomètre
- Sous THM
 - Observance médiocre
 - 15% des patientes sous traitement

1^{ère} Consultation

Para-clinique

- Mammographies de dépistage à jour puis dépistage organisé /2ans à partir de 50 ans
- Frottis cervico-vaginal
- Echographie pelvienne
- Glycémie à jeun, Bilan lipidique
- ODM si ≥ 1 FDR fracturaire

[ATCD de fracture du col sans trauma chez un parent 1er degré, IMC < 19, Ménopause précoce (<40 ans), ATCD corticothérapie (ou autres TTT ostéopéniant) > 3 mois consécutifs, Maladies chroniques (MICI, BPCO...)]

- Dosages FSH élevée (> 40UI/l) et E2 bas (<20 pg/ml) non recommandés mais fréquemment réalisés

Traitements Topiques

OESTROGENES par voie locale

- TROPHICREME
- COLPOTROPHINE
- GYDRELLE
- PHYSIOGYNE
- ESTRING (anneau)
- ...

OESTROGENES + bacilles de *Döderlein*

- FLOGYNAL
- TROPHIGIL
- ...

Il est indispensable de prendre en charge la sècheresse vaginale et le rééquilibrage de la flore vaginale

Traitements Topiques

TOPIQUES NON HORMONAUX (acide hyaluronique)

- SÉRÉLYS
- REPLENS
- MUCOGYNE
- AINARA

PROBIOTIQUES

- GYNOPHILUS
- PHYSIOFLOR
- POLYBACTUM
- FLORGYNELLE
- BACTIGYN

Il est indispensable de prendre en charge la sècheresse vaginale et le rééquilibrage de la flore vaginale

Traitements non médicamenteux

RÉÉDUCATION PERINEALE

- Place centrale des kinés

LASER VAGINAL

- Laser fractionné
- Ré-épithélialisation vaginale



REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

- Apport Ca et vit D
- Lutte contre la constipation
- Activité sportive...

Traitement hormonal de la ménopause

INDICATIONS

- Bouffées vasomotrices / Syndrome génito-urinaire altérant la qualité de vie
- Insuffisance ovarienne prématurée (Au moins jusqu'à 51 ans)
- Risque fracturaire et T-score ≤ -2

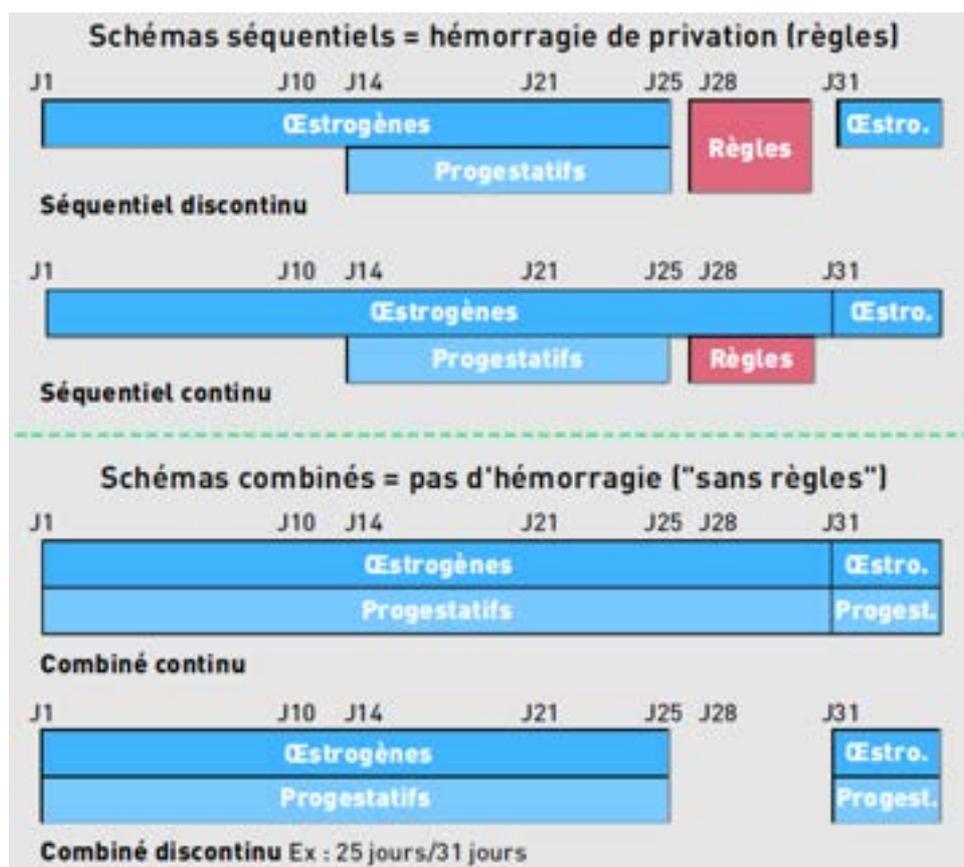
CONTRE-INDICATIONS

- Antécédent de cancer du sein / endomètre
- Lupus
- HTA non contrôlée, HyperTG sévère
- Maladie d'Alzheimer
- Estradiol par voie orale
 - Antécédent de MTEV
 - Obésité
 - Thrombophilie
 - Risque cardiovasculaire marqué

THM en pratique

- Débuté seulement après diagnostic clinique certain et < 10 ans après le début de la ménopause et vérification des CI
- Association: estradiol par voie cutanée 17bêta-estradiol + progestérone micronisée ≥ 12 j/mois
- Utiliser les doses minimales efficaces
- Hystérectomie : Estradiol cutané seul
- La dose minimale efficace peut varier avec le temps
- Délai d'efficacité sur les BVM: 2-6 semaines
- Réévaluation annuelle du THM
- Schémas : *Combiné* ou *séquentiel* (hémorragies de privation)

Schémas



THM spécialités

Classe	Molécule	Spécialités	Dosages (cp en mg, patch en µg/24h)
Estradiol patch	Estradiol	Derместril (-Septem), Estrapatch, Femsept, Oesclim, Thais (-sept), Vivelledot	25, 37,5, 40, 50, 60, 75, 80, 100
Estradiol gel	Estradiol	Delidose, Estreva, Oestrodose	0,5, 0,75, 1
Progestatif	Dydrogestérone	Duphaston	10
	Médrogestone	Colprone	5
	Progestérone	Progesterone, Utrogestan	100, 200
Progestatif vaginal	Progestérone	Utrogestan	100, 200
Association	Estradiol + lévonorgestrel	Femseptcombi, Femseptvevo	50/7, 50/10

Tableau. THM recommandés par le CNGOF disponibles seuls ou en association en France en 2022. Dr JB Fron d'après BDPM

Adaptation du THM

SIGNES D'HYPER-OESTROGENIE

- Mastodynies
- Gonflement abdominal, prise de poids
- Nervosité/irritabilité

Réduction des doses

SIGNES D'HYPO-OESTROGENIE

- Bouffées vasomotrices
- Sécheresse vaginale
- Troubles du sommeil
- Asthénie
- Frilosité
- Douleurs articulaires

Augmentation des doses

THM

Bénéfices

- Diminution 20-40 % le risque de fracture à tous les sites osseux (NP1)
- Infarctus du myocarde :
Si < 60 ans ou ménopause < 10 ans.
- Cancers colorectal, du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac et du foie
- Mortalité si < 60 ans : Effet cardiovasculaire très protecteur.

THM

Risques

- AVC ischémique si oestradiol oral
- Cancer du sein si THM > 5 ans
 - Disparaît en 5-10 ans après l'arrêt du THM
 - Estimation 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans
- Cancer de l'endomètre si estradiol seul
 - 12 jours minimum de progestatif mensuels
- Cancer ovarien

Impact de la fenêtre d'administration

Résultats des
méta-analyses

RPC Les Femmes Ménopausées

Evènements	Fenêtre d'intervention	Nb d'essais	OR poolé (IC à 95%)
Mortalité toutes causes	< 10 ans	5	0.70 (0.52 – 0.95)
	> 10 ans	10	1.06 (0.95 – 1.18)
Maladies coronariennes fatales et non fatales	< 10 ans	4	0.52 (0.29 – 0.96)
	> 10 ans	12	1.07 (0.96 – 1.20)
AVC	< 10 ans	5	1.37 (0.80 – 2.34)
	> 10 ans	10	1.21 (1.06 – 1.38)

Le risque d'IDM n'est pas augmenté (NP1) et apparaît significativement diminué lorsque le THM est utilisé moins de 10 ans après la ménopause (NP2) ou avant l'âge de 60 ans (NP3). A distance de la ménopause, il existe une augmentation du risque d'IDM associé à l'initiation du THM (NP1).

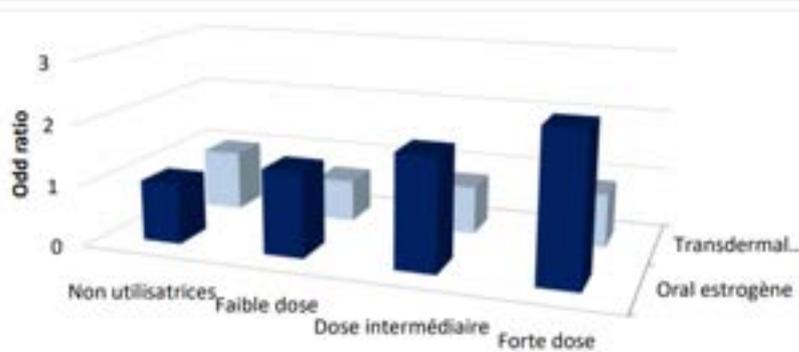


Boradman et al Cochrane 2015



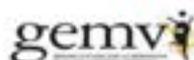
THM et accident vasculaire cérébral ischémique

Etude cohorte (cas – témoins emboîtée) données SNIRAM 2009-2011 (n= 5 532 341)
- 3144 AVC ischémiques (1^{er}) hospitalisés versus 12 158 femmes témoins, âge 51-62



Pour limiter le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique attribuable au traitement hormonal de ménopause par voie orale, il est recommandé de privilégier l'association d'estradiol par voie cutanée et de progestérone (grade B)

RPC Les Femmes Ménopausées



Canonica et al Stroke 2016



Chez les femmes à risque de MVTE

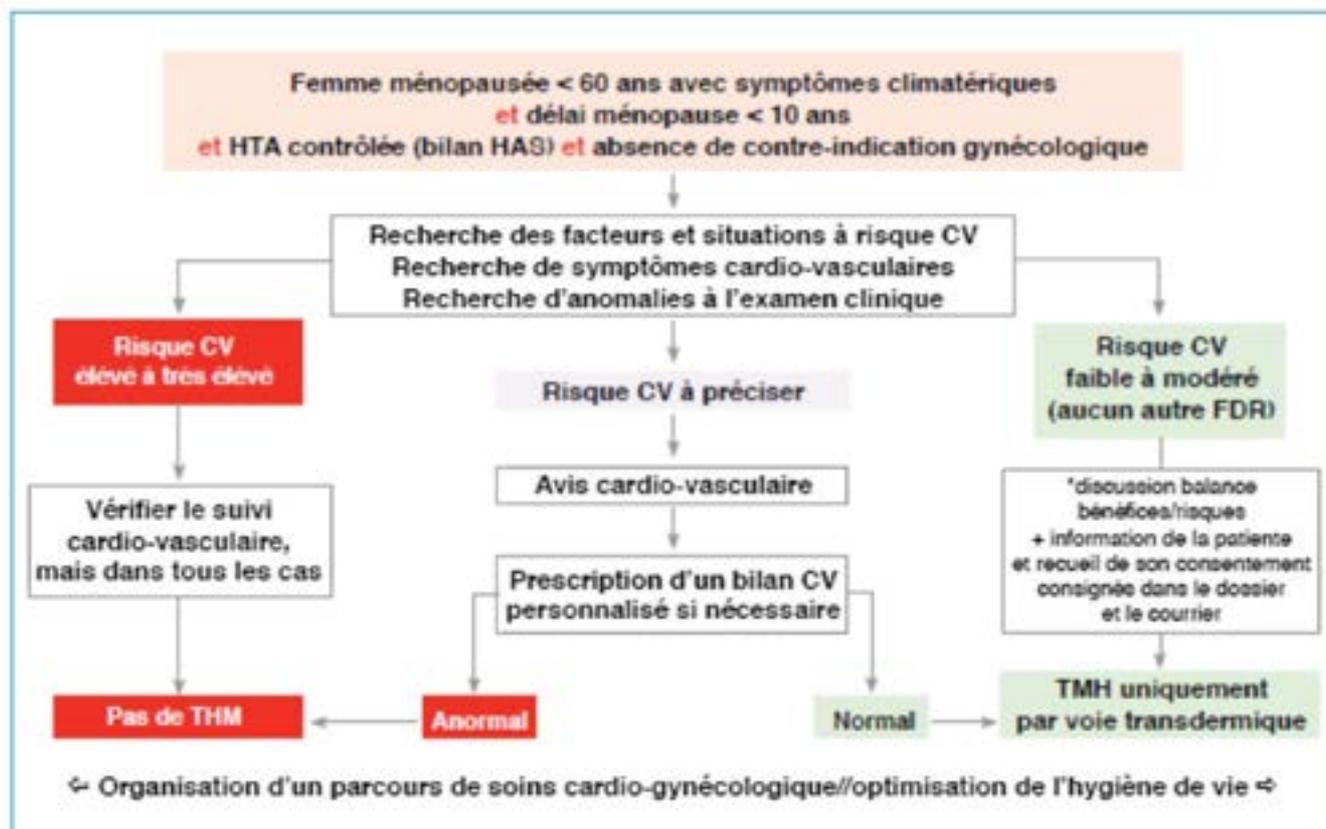
- Chez les femmes ayant un **antécédent personnel de MVTE** (TVP ou EP), le THM par voie orale **augmente le risque de récurrence** de MVTE (NP1). Le THM par voie cutanée semble ne pas augmenter le **risque de récurrence** de MVTE (NP2).
- L'utilisation d'un THM par **voie orale** chez les femmes **obèses** **majoré le risque de MVTE** (NP1). Chez les utilisatrices d'**estradiol par voie cutanée**, il ne semble **pas** exister d'**augmentation** du risque de MVTE quel que soit le BMI (NP2).
- Chez les femmes porteuses d'une **thrombophilie mineure** (mutation du facteur V Leiden ou d'une mutation G20210A de la prothrombine), le THM par voie orale **augmente le risque de MVTE** (NP1). Le THM par voie cutanée ne semble **pas** augmenter le risque de MVTE (NP3).
- Les données publiées ne permettent **pas d'évaluer** le risque de MVTE chez les femmes ayant un **antécédent familial de MVTE**.



Presse Med. 2019; 00: 000
en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/france/fpm
www.sciencedirect.com

HTA et traitement hormonal de la ménopause

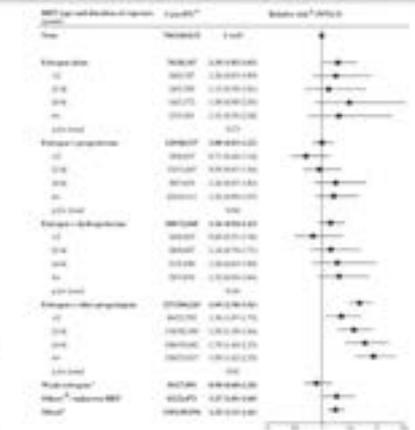
C. Mounier-Vehier¹, T. Angoulvant², J.M. Boivin³, G. Plu-Bureau⁴



THM et cancer du sein

- WHI (USA, 2003) :
 - Pas d'augmentation du risque avec ECE seuls (NP1)
 - RR de cancer du sein attribuable au THM [ECE + MPA] = 1,25 après 5 ans de traitement (NP1)
 - Le risque absolu estimé
 - 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans
 - 6 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 10 ans.
- Etudes observationnelles européennes montrent que le risque attribuable au THM est :
 - plus élevé avec traitements estro-progestatifs qu'avec estrogènes seuls (NP1) ;
 - dépendant du type de progestatif utilisé → non augmenté avec associations E2 et progestérone micronisée ou dydrogestérone pour durée < 5 ans (NP2) ;
 - non influencé par la voie d'administration des estrogènes (NP2).
- Disparition du sur-risque de cancer du sein à l'arrêt pour des durées d'arrêt de 5 à 10 ans (NP1).

Table 3 Relative risk for breast cancer by type of HT and duration of exposure compared with HTT (reference)



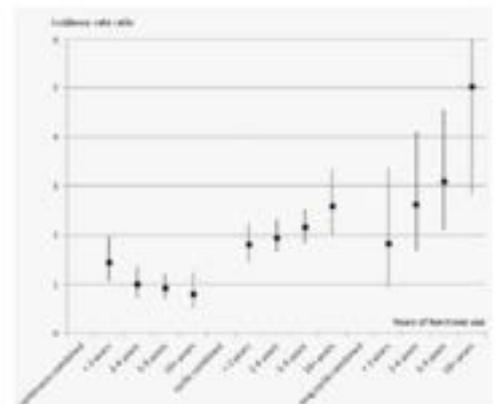
Chlebowski et al. JAMA 2003 ; Anderson et al. JAMA 2004 ; Fournier et al. Breast Cancer Res Treat 2008 ; Bakken et al. Int J Cancer 2011 ; Mikkala et al. JCEM 2015 ; Vinogradova et al. BMJ 2020

- Pour limiter le sur-risque de cancer du sein attribuable au traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier l'association des estrogènes avec la progestérone ou la dydrogestérone (grade B).
- En cas d'hystérectomie, il n'y a pas de bénéfice mammaire à associer la progestérone ou un progestatif à l'estradiol (grade A).



THM et cancer de l'endomètre

- E2 systémiques utilisés seuls → ↑ risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre (augmente avec la durée du traitement) (NP1).
- Ce sur-risque de cancer de l'endomètre
 - n'est plus observé avec l'association d'un progestatif à l'estrogénothérapie (NP1).
 - est diminué pour les schémas combinés pour des durées < 10 ans (NP1).
- Pour les schémas séquentiels : pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous réserve d'une durée minimale de prise du progestatif de 12 jours/mois (NP2).
- Dans le cadre d'une association estro-progestative, le type de progestatif pourrait influencer le risque endométrial (NP3)
 - progestatifs de synthèse seraient peut-être plus efficaces que progestérone et dydrogestérone



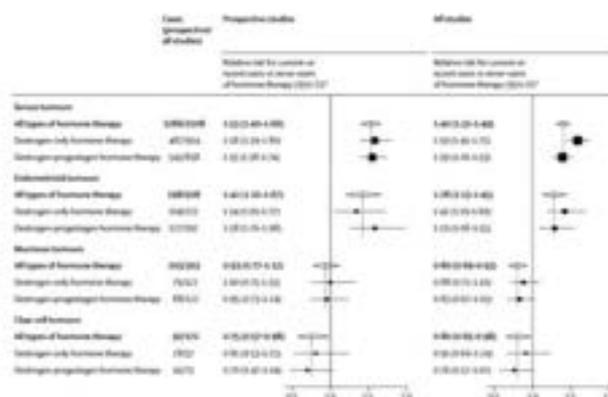
Grady et al. Obstet Gynecol. 1995 ; Beresford et al. Lancet. 1997 ; Beral et al. Lancet 2005 ; Lacey et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 ; Jaakkola et al. Obstet Gynecol. 2009 ; Allen et al. Am J Epidemiol. 2010 ; Trabert et al. Int J Cancer. 2013 ; Fournier et al. Am J Epidemiol. 2014 ; March et al. Int J Cancer. 2016 ; Sjogren et al. Maturitas 2016.

- Il est recommandé d'associer un progestatif pour la prévention du cancer de l'endomètre induit par les estrogènes (grade A) ; la durée recommandée de prise d'un progestatif dans les THM séquentiels doit être au minimum de 12 jours par mois (grade B) ou au mieux selon un schéma combiné (grade A).



THM et cancer de l'ovaire

- La plupart des études d'observation rapportent \uparrow risque des cancers sévères associé au THM (NP2)
 - \uparrow RR avec durée du traitement.
- Pas d'augmentation de ce risque dans la WHI
 - pour durée de 5 ans de traitement.
- Une méta-analyse (2015) rapporte $RR \approx 1.5$ (NP2) :
 - Quel que soit le type de THM : E2 seuls et associations estro-progestatives
 - Quelle que soit la durée du THM.
 - Sur-risque attribuable = 1 cas supplémentaire pour 8000 femmes traitées.
 - Concerne essentiellement les cancers sévères et endométrioïdes



Negri et al. 1999 ; Lacey et al. 2006 ; Danforth et al. 2007 ; Manson et al. JAMA 2013 ; Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Lancet 2015 ; Trémollières et al. Lancet 2015 ; Shi et al. Menopause 2016 ; Liu et al. Front Endocrinol. 2019



THM et cancer colorectal

- La très grande majorité des études et méta-analyses rapportent \downarrow du risque de cancer colorectal associé au THM (NP2).
 - Influence de la voie d'administration des œstrogènes :
 - voie transdermique > voie orale (NP2)
 - Pas d'influence des progestatifs (NP3).
- Dans l'essai randomisé WHI, l'association d'ECE et de MPA, était associée à \downarrow du risque de cancer du colorectal (NP2).

Table 2 Risk of colon and rectal cancer with hormone use

Hormone use	Person-years	Colon cancer		Rectum cancer	
		Cases	RR* (95% CI)	Cases	RR* (95% CI)
Systemic hormone therapy (HT)					
Never any hormone therapy	6,676,132	3713	1.00	3523	1.00
Perorals systemic	1,240,274	3528	0.96 (0.91-1.01)	361	0.89 (0.82-0.96)
Cancer systemic	1,457,001	867	0.84 (0.78-0.90)	862	0.87 (0.79-0.95)
Long-term cancer systemic HT					
HT, years	146,137	149	0.72 (0.61-0.83)	89	0.69 (0.52-0.90)
Type of HT					
Estrogen only	489,376	117	0.77 (0.68-0.88)	217	0.83 (0.72-0.96)
Estrogen + progestin ^a	616,243	121	0.88 (0.80-0.96)	362	0.89 (0.80-0.99)
Tibolone	31,511	11	1.04 (0.59-1.77)	21	0.89 (0.55-1.28)
Type of regimen					
Cyclic estrogen + progestin ^a	614,630	107	0.85 (0.76-0.94)	220	0.87 (0.76-0.99)
Continuous estrogen + progestin	361,634	114	0.91 (0.79-1.04)	142	0.93 (0.79-1.09)
Progestin type^b					
NETA continuous combined	293,396	112	0.92 (0.80-1.05)	141	0.93 (0.80-1.12)
NETA cyclic combined	235,496	100	0.81 (0.69-0.95)	118	0.85 (0.71-1.02)
MPA cyclic combined	106,206	54	0.94 (0.72-1.23)	36	0.87 (0.62-1.20)
Levonorgestrel cyclic combined	92,141	40	0.75 (0.54-1.04)	37	0.97 (0.70-1.34)
Progestin dose					
Continuous estrogen + progestin, high dose ^c	246,777	101	0.93 (0.80-1.07)	126	0.98 (0.82-1.17)
Continuous estrogen + progestin, low dose ^c	34,873	29	0.80 (0.55-1.15)	17	0.71 (0.44-1.14)
Route of administration					
Estrogen, oral	403,684	200	0.90 (0.71-0.99)	190	0.85 (0.71-0.99)
Estrogen, transdermal	85,893	28	0.52 (0.36-0.70)	21	0.72 (0.49-1.06)
Cyclic estrogen + progestin, oral	513,626	271	0.82 (0.71-0.94)	280	0.88 (0.76-1.01)
Cyclic estrogen + progestin, transdermal	469,953	36	1.16 (0.94-1.40)	30	0.86 (0.55-1.35)
Continuous estrogen + progestin, oral	296,536	211	0.91 (0.79-1.04)	141	0.94 (0.79-1.09)
Transdermal estrogen	372,235	30	1.00 (0.80-1.20)	199	0.90 (0.70-1.04)

Nanda et al. Obstet Gynecol 1999 ; Grodstein et al. Am J Med 1999 ; Lin et al. 2012 ; Mørch et al. Eur J Epidemiol 2016 ; Botteri et al. BMJ Open 2017



THM et autres cancers digestifs

- Cancer du pancréas :
 - ↓ *risque de cancer du pancréas chez les femmes utilisant un THM (NP2).*
 - *Effet bénéfique de la durée du THM (NP3).*
 - *Effet bénéfique plus important avec estrogènes seuls qu'avec les associations oestroprogestatives (NP3).*
- Cancer de l'œsophage et de l'estomac :
 - ↓ *risque de cancer de l'œsophage sous THM, quel que soit son type histologique (épidermoïde, adénocarcinome) (NP2).*
- Cancer primitif du foie :
 - *Une étude cas-témoins et une large étude de cohorte rapportent ↓ risque de cancer du foie chez utilisatrices d'un THM (≈ - 20%) (NP2).*
 - *Cette diminution du risque :*
 - *est associée à la prise d'œstrogène seul ou combiné avec un progestatif (quel qu'en soit son type),*
 - *Est plus importante avec les schémas combinés qu'avec les schémas séquentiels (NP3).*

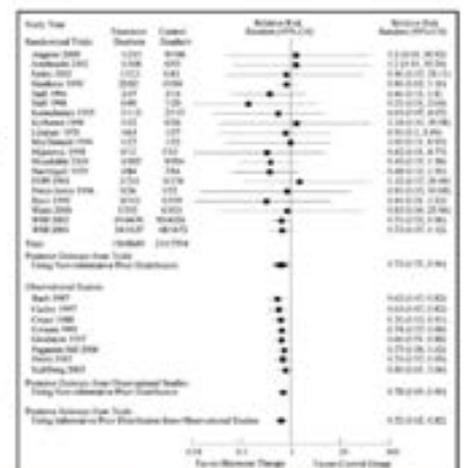
Brussels et al. *Int J Cancer* 2017 ; Holm et al. *Horm Cancer* 2018 ; Gallus et al. *Br J Cancer* 2001 ; Menon et al. *United European Gastroenterol J.* 2014 ; Green et al. *Int J Cancer* 2012 ; Wang et al. *Dis Esophagus* 2016 ; Lee et al. *Am J Epidemiol* 2013 ; Sadr-Azodi et al. *United European Gastroenterol J* 2017 ; Tavani et al. *Br J Cancer* 1993 ; Hassan et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017.



THM et mortalité

- L'essai WHI :
 - ↓ *de mortalité associée au THM (ECE + MPA et ECE seuls) chez les femmes dans la tranche 50 - 59 ans (NP2).*
 - *Pour les autres tranches d'âges (60-69 ans et 70-79 ans): pas de différence significative sur la mortalité (NP2).*
- Toutes les méta-analyses d'études d'observation et incluant les essais randomisés confirment ↓ de la mortalité globale associée au THM pour ♀ < 60 ans (NP2).

Rossouw et al. *JAMA* 2002 ; Manson et al. *JAMA* 2017 ; Salpeter et al. *J Gen Intern Med* 2004 ; Salpeter et al. *Am J Med* 2009 ; Ho-Vinh et al. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; Benkhadra et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015.



Tout âge confondu, le traitement hormonal de la ménopause n'augmente ni la mortalité globale ni celle liée aux maladies cardio-vasculaires ou au cancer du sein (NP2).



Merci de votre attention

Vulvoscope éclair

Dr Sophie Maradeix

Candidose vulvaire



Regarder la bouche et traiter le partenaire.
Si récurrence : prélèvement myco



Condylomes acuminés



Photo Dr V. Lutz -
Chaussemy



Dépistage des IST chez les partenaires

- Sérologie syphilis
- Sérologie VIH
- AC anti HBs +Ag anti HBc
- PCR sur échantillon urinaire première miction
- chlamydiae, mycoplasma genitalium
- Et si symptomatique, prélèvement vaginal ou urétral
- et PCR gonocoque
- (sérologie VHC)



Traitement condylomes externes

- **ALDARA 5% cr*imiquimod** ouvrir un sachet par jour
 - Lundi, mercredi, vendredi, jusqu'à disparition des verrues visibles soit en général 4 à 8 semaines
 - Apres la toilette le soir, et lavage le matin (8h)
 - Crème cicatrisante systématique (CICA....), nettoyage adapté (GYN...CICA... lavant)
 - **poursuivre même si rougeur, douleur, érosion superficielle** (c'est le but). Si trop violent, arrêter quelques jours puis reprendre.
- Si échec, **laser CO₂ en seconde intention** (ou azote mais souvent décevant).
 - EMLA crème sous plastique à la patiente 1h30 avant le cas échéant.

Prévention cancer du col de l'utérus et cancers ORL

GARDASIL₉

Vaccin papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé)

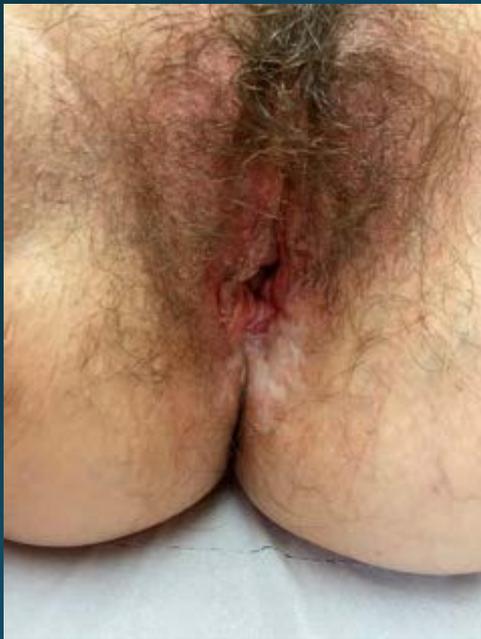
- **1. de 9 à 13 ans inclus**
- **2 doses à 0 et 6 mois** Si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième toujours être administrée.
- **Ou schéma 3 doses à 0, 2, 6 mois.** La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.
- **2. de 14 ans et plus**
- **schéma en 3 doses à 0, 2, 6 mois**
- **Femme adulte et prévention secondaire... hors AMM**

Lichen scléreux vulvaire



Photo Dr V. Lutz -
Chaussemy





Lichen Scléreux Vulvaire

- DERMOVAL ou CLARELUX crème A VIE + crème cicatrisante (CICA...)
- 1 appl le soir pendant 3 semaines puis 1 soir/2 pendant 3 semaines puis jeudi et dimanche pendant 3 mois.
- parfois on peut arrêter, parfois non. (atrophie)
- reprendre à chaque poussée (la patiente se soigne si prurit douleurs brulures reprennent (photo). **Traitement pendant des années (à vie?)**
- **autosurveillance et surveillance médecins régulière** (demander à la patiente de palper régulièrement et de consulter si une zone dure est palpée (pb des personnes âgées) **A VIE**
- cutané et muqueux
- But disparition des symptômes , restitution de la souplesse cutanéomuqueuse.
- Risques:
 - atrophie si appliqué quotidiennement,
 - surinfection candidosique
 - Transformation en carcinome spinocellulaire si négligé.

Carcinome spinocellulaire 2/3 sur LSV



PHOTO 1



PHOTO 2

Les incontournables....



Photo Dr V. Lutz -
Chaussemy

Maladie de Paget=paranéoplasique
→BILAN(sein, ovaire, utérus)



Photo Dr V. Lutz -
Chaussemy

Lentigo des muqueuses

