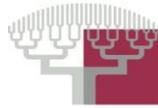




Groupe d'hôpitaux Paris Centre



COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU



UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES



Périménopause – Ménopause

Les conséquences et les traitements

3 octobre 2013

Dr Justine Hugon-Rodin

Pr Geneviève Plu-Bureau

Gynécologie Endocrinologie
Port-royal , 75014 Paris

Définitions

Ménopause: arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne.

- **Préménopause:** période jusqu'à la périménopause (inclut parfois la périménopause)
- **Périménopause:** période précédant la ménopause, quand apparaissent les signes cliniques et biologiques annonçant la ménopause et l'année qui suit les dernières règles.
- **Postménopause** → > 12 mois d'aménorrhée

Une anomalie des cycles entre 3 et 11 mois prédit la ménopause dans les 4 ans (STRAW)

Période Péri-ménopausique : clinique et hormonologie

Classification proposée en 2001 par le **STages of Reproductive Ageing Workshop : STRAW** en fonction de la régularité menstruelle et du contexte hormonal

Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Final Menstrual Period (FMP)	Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late	
Duration of Stage:	variable			variable		Perimenopause	Ⓐ	Ⓑ	until demise
							1 yr	4 yrs	
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular 3-10 ans		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen x 12 mos	none		
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH		

46 ans (34-54)

51 ans (40-60)

Une anomalie des cycles entre 3 et 11 mois prédit la ménopause dans les 4 ans (STRAW)

Péri-ménopause: clinique et hormonologie

* Phase I	41-43 ans FSH ↗ Ovulation précoce Cycles plus courts	10j Phase foll.	13j. Phase lutéale
* Phase II	FSH ↗ ↗ Ovulation tardive Corps jaune inadéquat Hyper-estrogénie	25j Phase foll.	10j. Phase lutéale
* Phase III	FSH ↗ ↗ ↗ Anovulation Peu de progestérone	Cycles longs	
* Phase IV	FSH ↗ ↗ ↗ ↗ 0 Follicules Hypoestrogénie		

Péri-ménopause : clinique

En pratique

- **Période de troubles du cycle fréquents** ☞
- irrégularités des cycles / flux
- Signes d'hyper-estrogénie
 - mastodynies,
 - prise de poids
 - troubles de l'humeur , nervosité

Savoir rechercher une pathologie utérine ou ovarienne

Péri-ménopause : Les risques

➤ au niveau **utérin**

Dysménorrhées, syndrome prémenstruel

Fibromyomes

Hyperplasie endométriale ➔ **Cancer endomètre**

➤ au niveau **ovarien**

Kyste fonctionnel ovarien

➤ au niveau **mammaire**

Mastodynies

Mastopathies bénignes ➔ **Cancer du sein**

Périménopause : les traitements

- **Insuffisance lutéale**: → substitution en progesterone ou progestatifs (10 jours par cycle) : [test au progestatif]
- **Symptômes d'hyper-oestrogénie**: → blocage ovarien: traitement antigonadotrope : progestatifs > 18 jours par cycle
- Attention pas de COC après 40 ans → risque vasculaire
- Nécessité d'une contraception efficace (DIU, progestatifs)

Classification des progestatifs

Classe	Molécule	Nom	Doses disponibles	Dose anti-gonadotropes
Progestérone naturelle ou assimilée				
	Progesterone micronisée	Utrogestan Estima	100 mg 200 mg	/
	Retroprogesterone	Duphaston	10 mg	/
Pregnanes (dérivés de la progestérone)				
	Acétate de chlormadinone	Lutéran	2, 5, 10 mg	10 mg 21j/28
	Medrogestérone	Colprone	5 mg	10 mg 21j/28
	Acétate de cyprotérone	Androcur	50 mg	50 mg 21J/28
Norpregnanes				
	Acétate de nomégestrol	Lutenyl	3,75 -5 mg	5 mg 21J/28
	Promegestone	Surgestone	0,125-0,25- 0,5 mg	0,5 mg 21j/28

Ménopause

- **Ménopause: âge moyen 51 ans** → Espérance de vie des femmes est de 84,6 ans en France
- Diagnostic rétrospectif
- Aménorrhée > 1 an : arrêt des sécrétions ovariennes
- Précoce si < 40 ans
- Pas de dosages hormonaux (sauf si hystérectomie)
- Test au progestatif négatif à au moins trois reprises

Ménopause : conséquences cliniques

- **A court terme:**
 - **signes d'hypoestrogénie = syndrome climactérique**
 - Bouffées de chaleur, Asthénie, Troubles de l'humeur ➔ dépression, Troubles du sommeil, Frilosité, Douleurs articulaires , ↘ libido
- **A moyen terme :**
 - Signes urogénitaux (atrophie uro-génitale)
 - Signes osseux (ostéopénie)
- **A long terme :**
 - Pathologies chroniques : ménopause ou vieillissement?
 - Pathologies cardiovasculaires, cancer, alzheimer, fracture

Fréquence des signes (Berlin)

population de 10904 femmes, 40-60ans

- Bouffées de chaleur:89,6%
- insomnie: 86,3%,
- nervosité: 86%, déprime: 80%,
- problèmes sexuels: 70%,
- sécheresse vaginale:66,5%
- trouble mémoire:64%,
- signes urinaires: 54,4%,
- douleurs articulaires/musculaires:50,6%

Bouffées de chaleur

BDC classiques

- Max de fréquence: 1 à 2 ans mais parfois jusqu'à 10 ans après l'installation de la ménopause
- Date d'apparition, durée, expression, intensité: très variables

Dans le cadre du syndrome climatérique de la ménopause, les BDC sont:

- Nocturnes (insomnies) et/ou diurnes,
- Le + souvent sans signe prémonitoire
- Favorisées par émotions, températures élevées, stress, prise d'alcool...
- Sensation soudaine de chaleur accompagnée de sueurs profuses +/- rougeur cutanée et palpitations
- Soulagées par un THM adapté



Bouffées de chaleur atypiques

- elles ne cèdent pas sous THM
- elles réapparaissent à distance de la ménopause
- elles sont associées à d'autres signes fonctionnels: céphalées, palpitations, malaises, diarrhées, poussée hypertensive...

=> Nécessité de rechercher une pathologie sous-jacente

Bouffées de chaleur atypiques

- Vasodilatateurs
- Inhibiteurs calciques
- Opiacés
- Tamoxifène

Médicaments

Pathologies neurologiques

Alimentation Alcool

BDC Atypiques

Pathologies endocriniennes

Pathologies infectieuses

Hyperthyroïdie, Insulinorésistance, Hypoglycémie fonctionnelle, Acromégalie

Tuberculose

Pathologies tumorales

Hémopathies malignes
Gammopathies monoclonales malignes
Carcinome médullaire de la thyroïde
Pheochromocytome
Carcinome rénal à cellules claires

Pathologies systémiques

Mastocytose

Troubles vulvo-vaginaux

- Difficultés sexuelles
- Infection: vaginite atrophique
- Traitements → estrogènes systémiques ou topiques (ovules, crème)

Modification métabolique

- Augmentation progressive du poids
- Répartition des graisses différentes
 - graisse abdominale
- Insulinorésistance
- Modification tensionnelle
- Modification des résistances vasculaires
 - diminution de l'élasticité des parois artérielles
- ☞ **Importance de l'activité physique -alimentation CA + Vit D**

BUTS THEORIQUES DU THM

- **Traiter les symptômes fonctionnels:** ➡ qualité de vie +++
 - bouffées de chaleur,
 - asthénie, trouble du sommeil
 - troubles dépressifs....
- **Prévention de l'ostéoporose**
- **Sans augmenter les risques potentiels**
 - Cellulaires (sein, ovaire....)
 - Vasculaires (artériel et veineux)

Différents types de THM

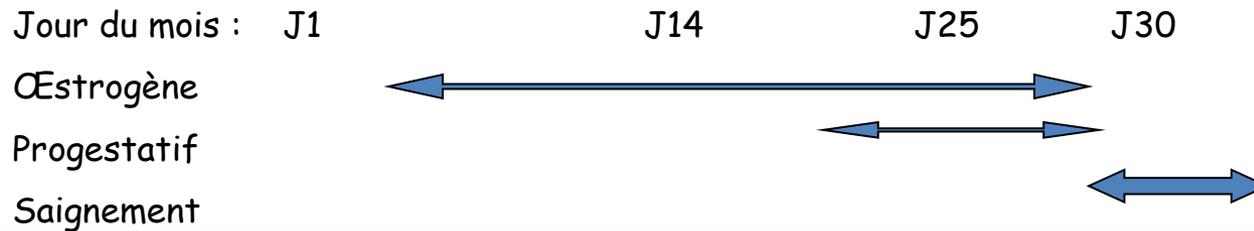
- Les estrogènes
- **Voie d'administration**
 - Voie orale
 - Voie transdermique (gel, patch)
- **Types de molécules**
 - Synthétiques : EE, ECE
 - Naturel – 17β estradiol
- Les progestatifs
- Progestérone naturelle
 - Utrogestan, Estima, (Duphaston)
- Pregnanes
 - Luteran, colprone, MPA (gestoral)
- Norpregnanes
 - Lutenyl, Surgestone,

Différents estrogènes

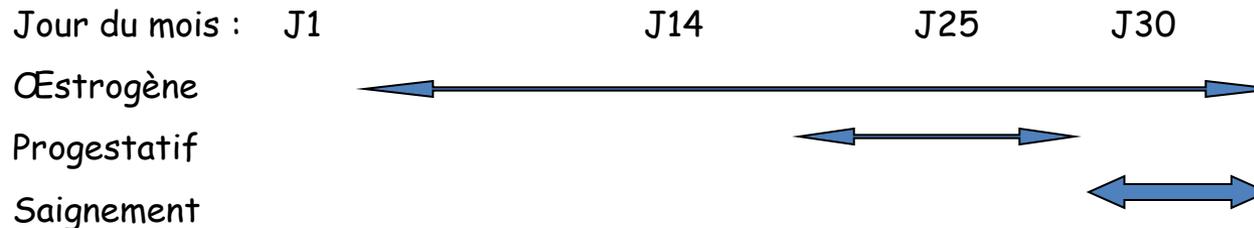
MOLÉCULE	SPÉCIALITÉ	ADMINISTRATION	POSOLOGIE
17 β Estradiol	Oestrogel Oestrodose Estréva Gel Estraderm TTS Oesclim Dermestril Estrofem Provames Oromone	Percutanée id id Transcutanée id id per os po po	1 réglette=1,5 mg 2 doses=1,5 mg 3 pressions=1,5 mg 25/50/100 μ g/24h 25/37,5/50 μ g/24h 25/50/100 μ g/24h 1 ou 2 mg 1 ou 2 mg 2 mg
Valérate d'estradiol	Progynova	po	2 mg
Estrogènes équins	Prémarin	po	0,625 et 1,25 mg

Les schémas possibles d'administration du THM

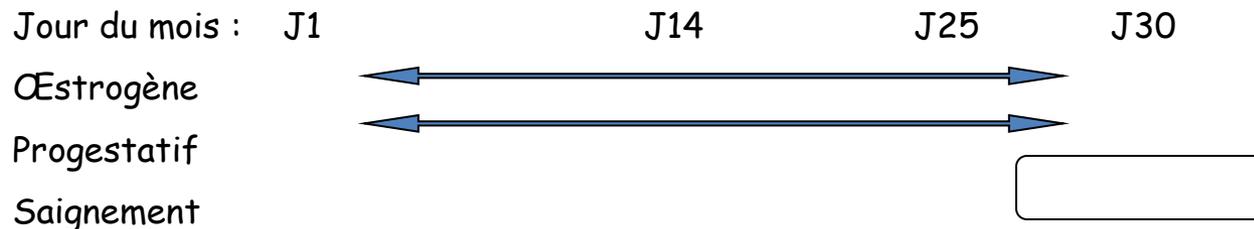
Traitement séquentiel discontinu



Traitement séquentiel continu



Traitement combiné discontinu



Traitement combiné continu



Différents types de THS combinés

	Estrogène	Progestatif
Trisequens	E2 micronisé 22j à 2 mg 6j à 1 mg	Noréthistérone 10j à 1 mg 6j à 0,5 mg
Kliogest	E2 micronisé 28j à 2 mg	Noréthistérone 28j à 1 mg
Divina	E2 micronisé 21j à 2 mg	MPA 10j à 10 mg
Climène	E2 micronisé 21j à 2 mg	Ac de cyprotérone 10j à 1 mg
Climaston	E2 micronisé 28j à 2 mg	Dydrogestone 14j à 10 mg

Traitement hormonal de ménopause USA – France

USA

Estrogènes
Conjugués équins

+

MPA

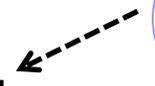
FRANCE

17 β -estradiol

+

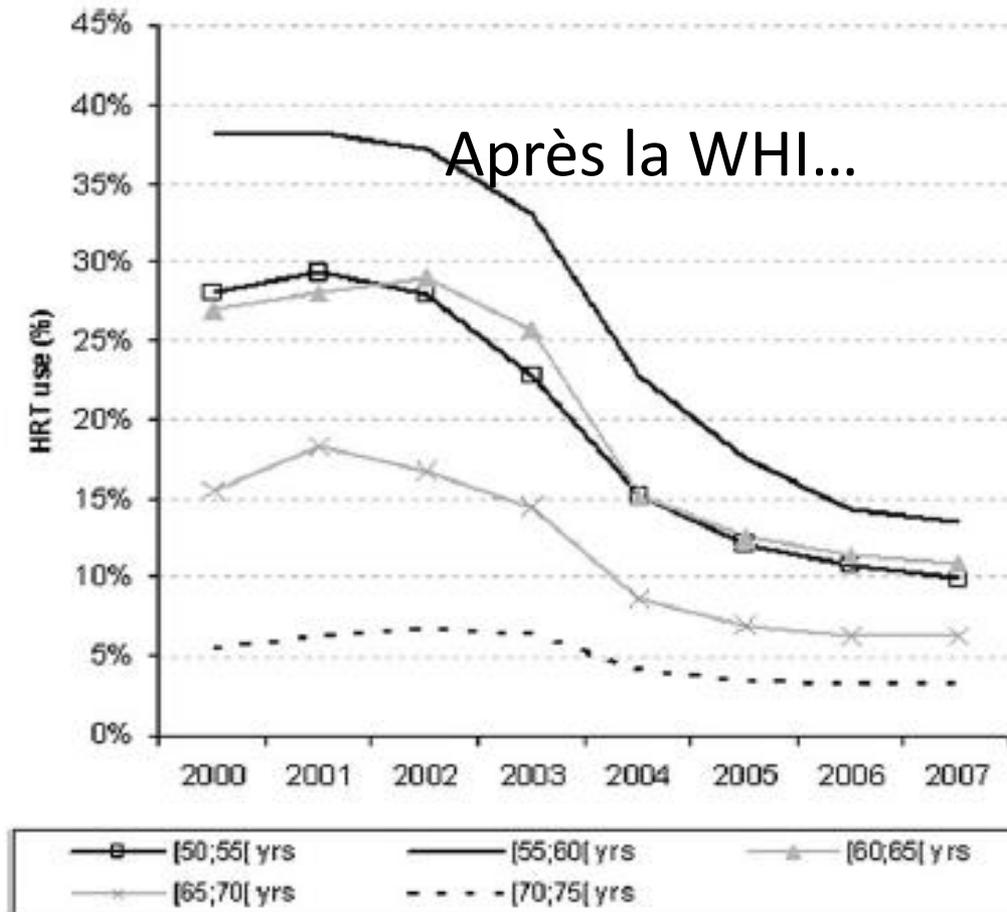
Progestérone
et dérivés

Voie
admin



Prescription de THM en France

(L. Daubisse-Marliac et al Ann Oncol 2010)



Source: Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

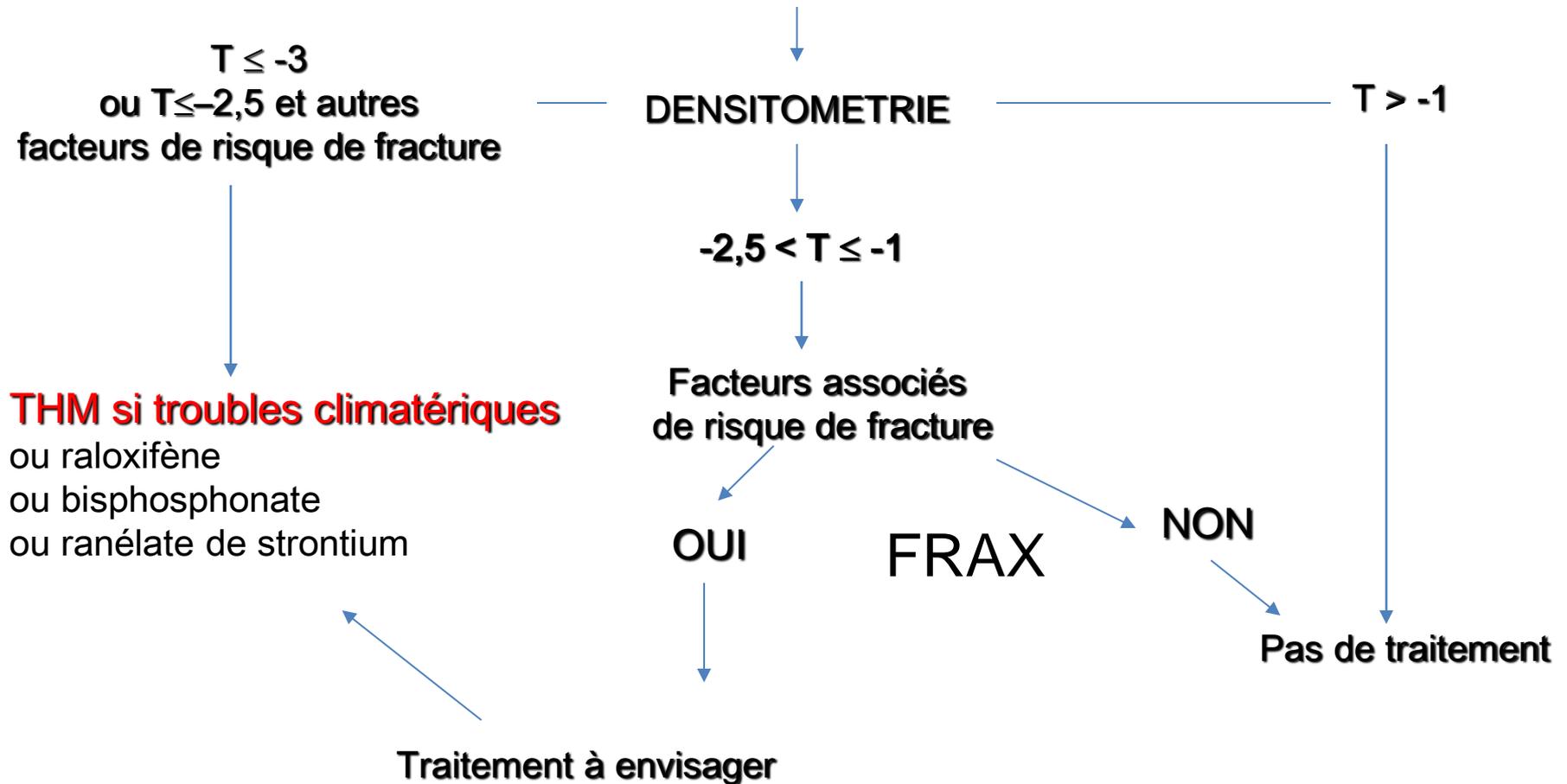
Les bénéfices prouvés du THM

- Syndrome climactérique ➔ qualité de vie +++
- Prévention de l'ostéoporose et des fractures (vertébrales et col du fémur)
- Effets « inattendus » bénéfiques du THS
 - Cancer du colon
 - Etudes d'observations, Essai randomisé (WHI)
 - **Diminution de 40%** dans le groupe traité par rapport au groupe placebo

Recommandations de l'AFSSAPS (janvier 2006)

En l'absence de Fracture & de 50 à 60 Ans

RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE



Indications DMO

1) Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :

2) **Chez la femme ménopausée** (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- b) indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$;
- c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5 \text{ mg/jour}$ d'équivalent prednisone.

hypogonadisme, hypogonadisme primaire, atrophie testiculaire ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).

FRAX

Outil de Calcul

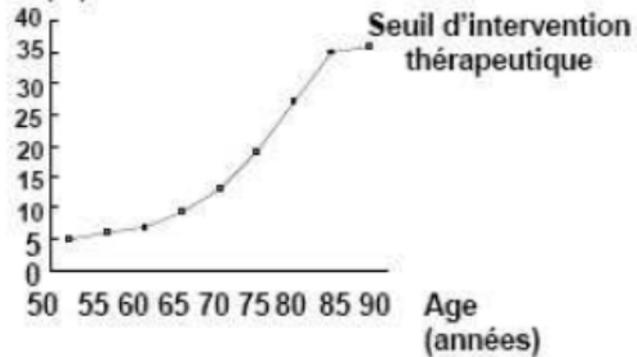
Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: France		Nom/Identité: <input type="text"/>	
Questionnaire:			
1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance		10. Ostéoporose secondaire	
Âge: <input type="text"/>		<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	
Date de Naissance: <input type="text"/>		11. <input type="checkbox"/> Boit trois unités par jour ou plus	
<input type="checkbox"/> M: <input type="text"/> J: <input type="text"/>		<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	
2. Sexe		12. DMO du Col Fémoral (g/cm ²)	
<input type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin		Choisissez BMD <input type="text"/>	
3. Poids (kg) <input type="text"/>		<input type="text"/>	
4. Taille (cm) <input type="text"/>		<input type="text"/>	
5. Fracture antérieure		<input type="button" value="Effacer"/> <input type="button" value="Calculer"/>	
<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			
6. Parents ayant eu une fracture de la hanche.			
<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			
7. <input type="checkbox"/> Actuellement Fumeur			
<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			
8. Glucocorticoïdes			
<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			
9. Polyarthrite rhumatoïde			
<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			

FRAX

SEUIL D'INTERVENTION DU FRAX®

Risque de fracture majeure à 10 ans (%)



55 ans = 6%
60 ans = 7%
65 ans = 9%
70 ans = 14%
75 ans = 20%
80 ans = 27%

Risque des femmes de même âge ayant fait une fracture

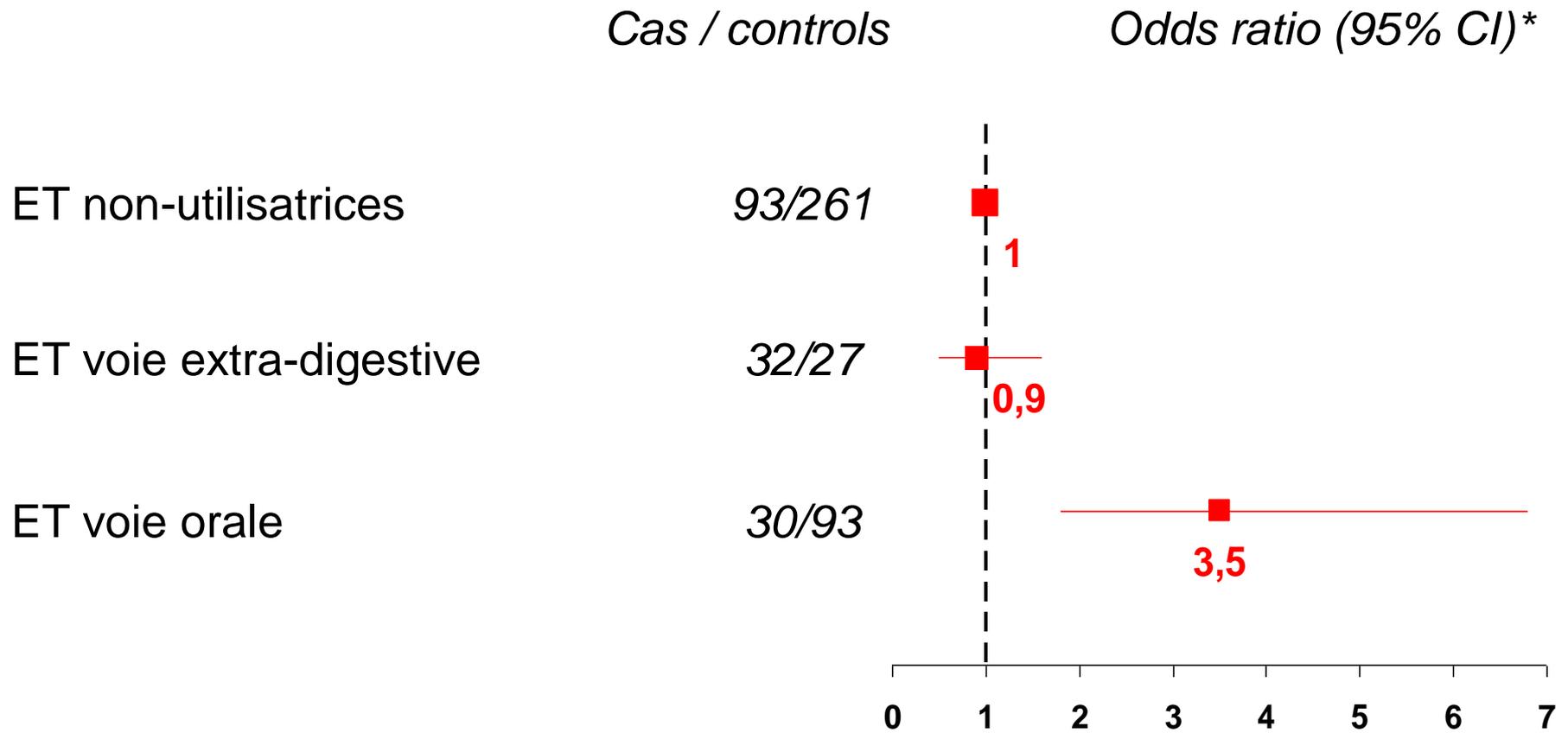
(NOG www.shef.ac.uk/NOGG), (Kanis 2008)

Quel type de Traitement choisir

- ✓ E2: Voie orale ou voie extradigestive
- ✓ Progestatifs ?

THM et RISQUE VASCULAIRE

Risque de MVTE en fonction de la voie d'administration des estrogènes



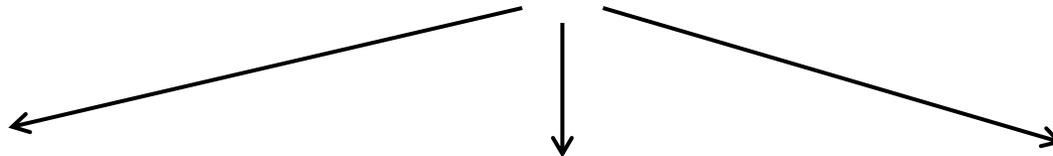
Scarabin et al, Lancet, 2003

Plausibilité biologique : Effet de la voie d'administration

Estrogène oral



Premier passage hépatique



↗ Synthèse protéine

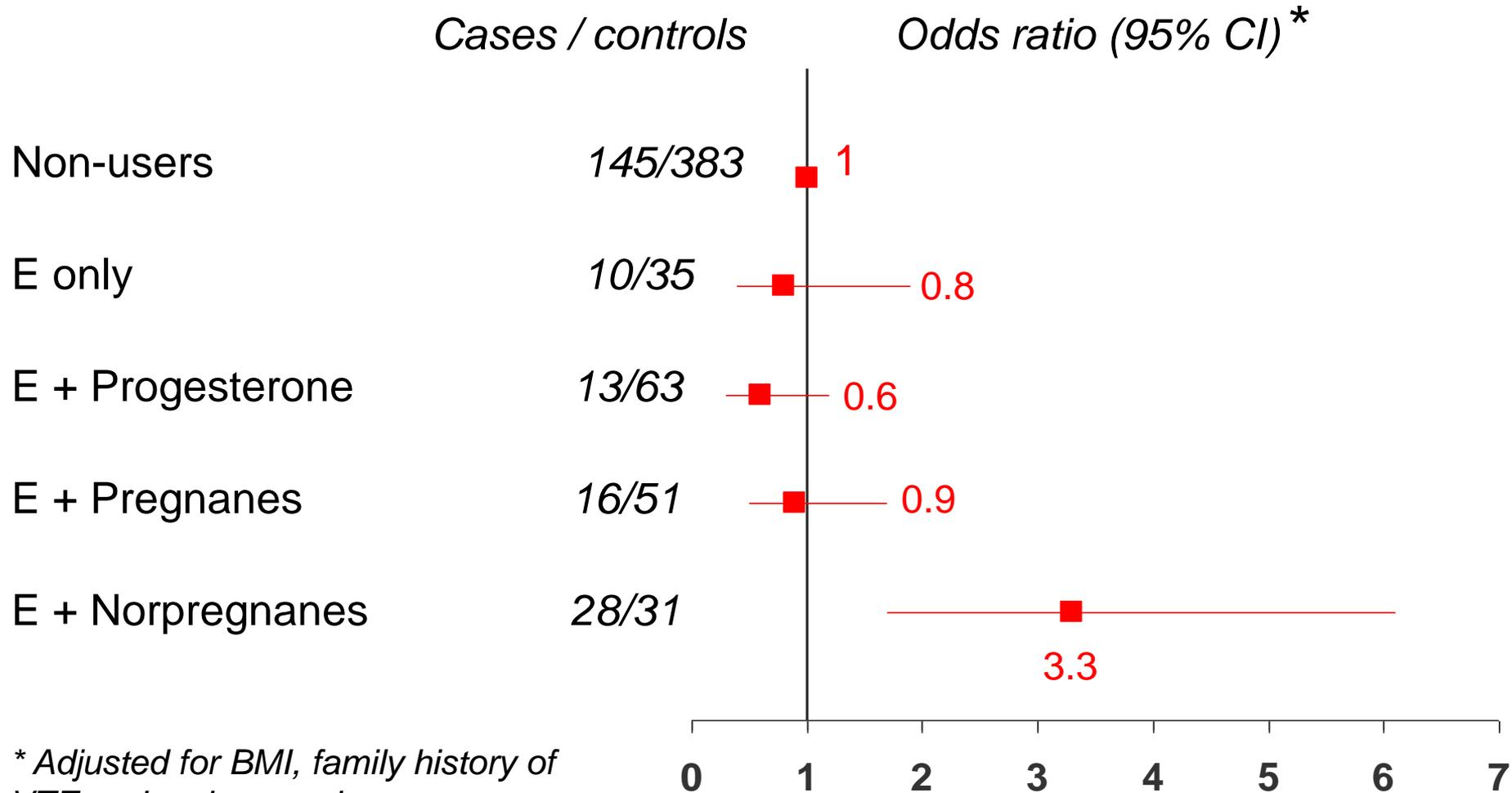
Hémostase

↗ E1/E2



Activation de la coagulation

Risque de thrombose veineuse en fonction du type de progestatif chez les utilisatrices d'estrogènes par voie transdermique : ESTHER Study



* Adjusted for BMI, family history of VTE and varicose veins

THM et risque de thrombose veineuse

- Préférer l'estradiol par voie extra-digestive + Progestérone si utérus
- Tenir compte des autres pathologies potentielles

THM et risque artériel

- **AVC**

- voie orale risque augmentée de 40-50%
- Voie transdermique (à doses modérées) serait plus neutre (Renoux et al BMJ 2010)

- **IDM**

- Voie orale : augmentation du risque la 1^{ère} année d'utilisation
- Voie transdermique → peu d'études
- Effet différent suivant le délai d'instauration depuis la ménopause ++++

WHI : Cardiopathie ischémique

Délai depuis la ménopause	< 10 ans	10-19 ans	> 20 ans
HR (IC à 95%)	0.76 (0.50-1.16)	1.10 (0.84-1.45)	1.28 (1.03-1.58)

P=0.02

Diabète

→ Diminution d'incidence du diabète de type 2 (niveau 1)

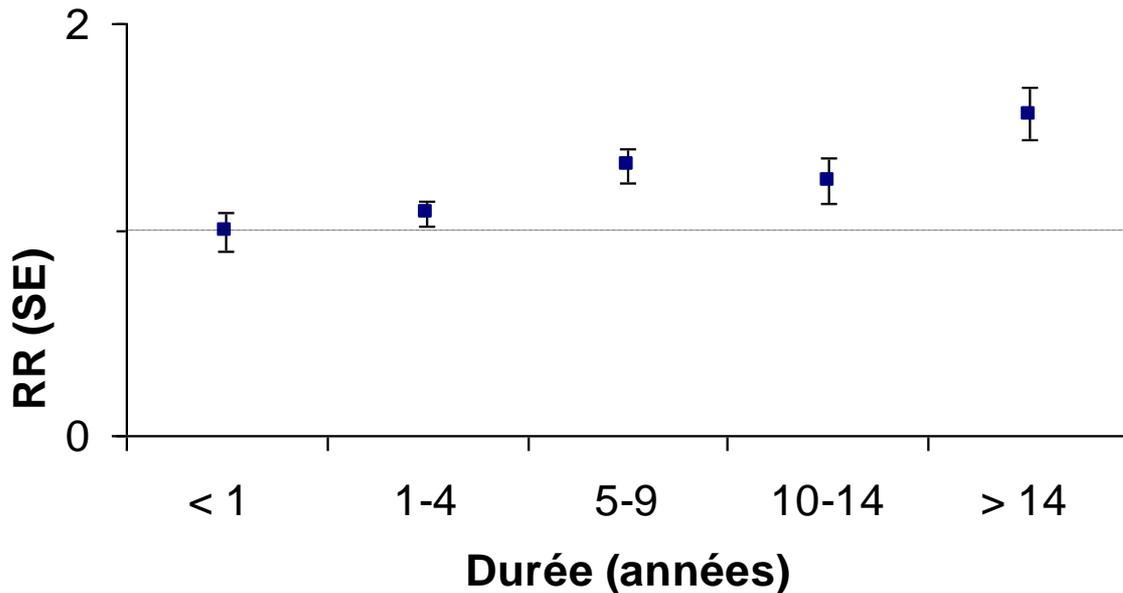
- HERS (Kanaya AM, Ann Intern Med 2003)
 - **HR: 0,65 (0,48 – 0,89)** incidence: 6,2% vs 9,5%
- WHI (Margolis KL, Diabetologia, 2004)
 - CEE+MPA **HR : 0,79 (0,67-0,93)** 3,5% vs 4,2%
 - CEE **HR : 0,88 (0,77-1,01)** 8,3% vs 9,3%
- E3N (de Lauzon-Guillain B et al, Diabetologia 2009)
 - **RR= 0,82 (0,72-0,93)**
 - voie orale RR = 0.61 (0.50–0.76)
 - TTS RR= 0.78 (0.67–0.90)

THM et RISQUE CARCINOLOGIQUE

THM et K SEIN

Méta-analyse d'Oxford (1997):
50.000 cas et 100.000 témoins

Durée d'utilisation du THS



Le THS augmente le risque de **cancer du sein** chez les femmes en cours de traitement

Cette augmentation diminue progressivement et disparaît complètement 5 ans après l'interruption du traitement

Le risque relatif associé à une utilisation de THS combinés de 5 ans ou + est de **1,53**

Etude EPIC : Type de THM

Type d'estrogène	CEE <i>versus</i> Estradiol	1.15 (0.78-1.69)
Voie d'administration (E seul)	Oral <i>versus</i> cutaneous	1.13 (0.80-1.59)
Type de progestatif	Testostérone dérivés <i>versus</i> progesterone dérivés	1.09 (0.81-1.48)
Type de régime	Continu <i>versus</i> séquentiel	1.43 (1.19-1.72)

Bakken Int J Cancer 2011

→ Pas d'augmentation avec les estrogènes seuls

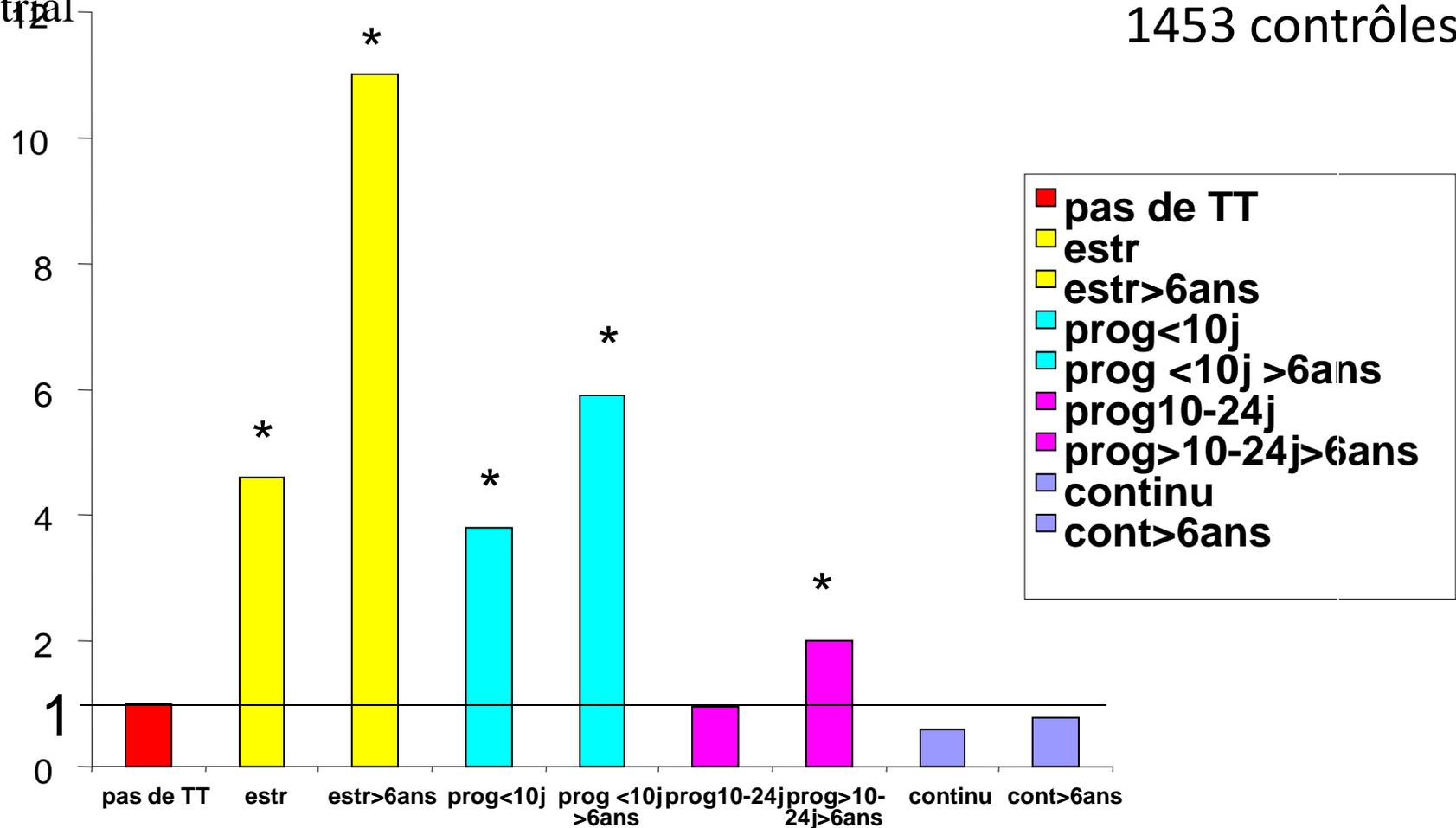
Cancer de l'endomètre et THS

Washington State Case-Control

(Beresford AJOG 2007)

RR de cancer
endométrial

1083 cancers et
1453 contrôles



Risque de cancer de l'ovaire (Etude MWS)

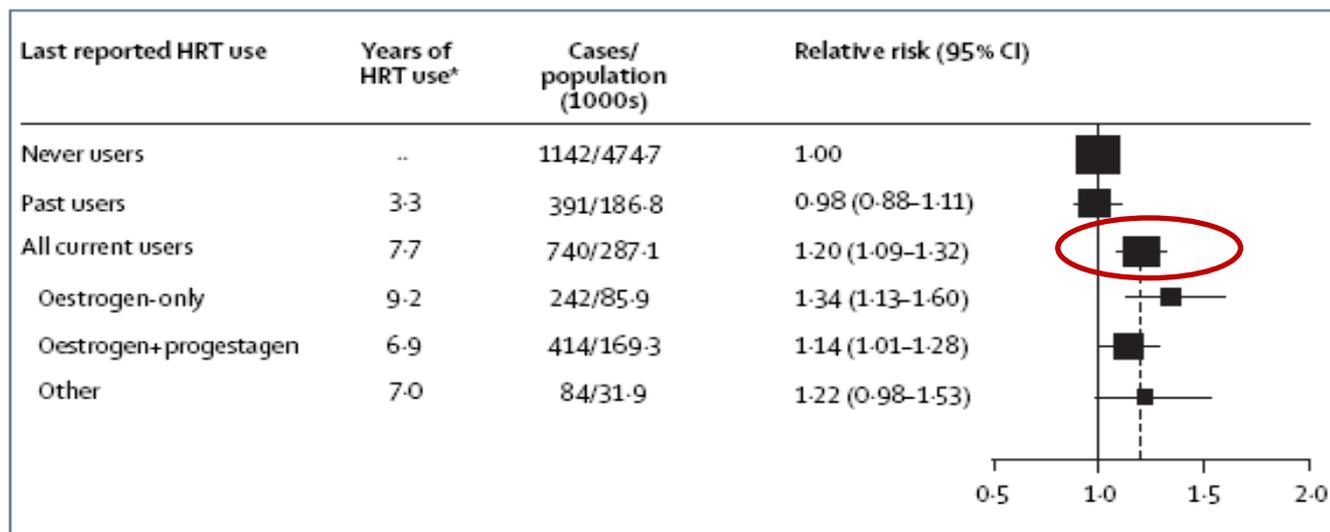


Figure 1: Relative risk of incident ovarian cancer, by use of HRT

Relative risks are for HRT users compared with never-users, stratified by age and hysterectomy status, and adjusted by region of residence, socioeconomic group, time since menopause, parity, body-mass index, alcohol consumption, and use of oral contraceptives. *Estimated average duration of use of HRT among cases at the time of diagnosis of ovarian cancer.

EN RESUME

Organes	Bénéfices	Risques	Pas de connaissances
Syndrome climactérique	<ul style="list-style-type: none"> ↘ bouffées de chaleur ↘ sécheresse vaginale ↘ troubles de l'humeur ↘ troubles du sommeil 		
Os	<ul style="list-style-type: none"> ↘ ostéoporose ↘ fractures ostéoporotiques (vertèbres et col du fémur) 		
Cœur	↘ probable IDM chez femmes récemment ménopausées sans facteur de risque	↗ IDM la première année de traitement (voie orale)	Pas d'information avec la voie percutanée
Cerveau		↗ AVC (voie orale) voie percutanée neutre	
Veines (thrombose veineuse ou embolie pulmonaire)		↗ risque TVP ou EP (voie orale) voie percutanée neutre	
Cancer du sein		↗ risque après 5 ans d'utilisation	
Cancer de l'endomètre		Pas de modification du risque si au moins 12 jours de progestatifs associés	
Cancer de l'ovaire		↗ du risque	
Cancer du colon	↘ du risque (30%)		

Stratégies thérapeutiques - 1

- **Evaluer la balance bénéfique – risque du THS :**
- **Contre-indication absolues :**
 - Cancer du sein
 - Cancer de l'endomètre
 - Cancer de l'ovaire
 - Pathologies vasculaires artérielles et ... Veineuses
- **Avantages**
 - Diminution du risque d'ostéoporose et de fracture
 - Diminution du risque de cancer du colon
 - Diminution du risque de diabète
- **Indication principale :**
 - Syndrome climatérique (durée minimale pour soulager ce syndrome.....) ➡
réévaluation annuelle

Stratégies thérapeutiques -2

- **Traitement hormonal**
 - Estrogène seul : ♀ hystérectomisée
 - Sinon Estrogène + progestérone (ou progestatifs)
- **Type d'administration : séquentiel ou continu**
 - Nécessité 12 jours de progestatifs (protection endomètre)
- **Voies d'administration E2 : orale ou transdermique**
 - Moins de risque veineux avec la voie transdermique / orale

Surveillance

- Mammographie systématique avant mise en route THM et tous les 2 ans
- Frottis cervico-vaginal : tous les 3 ans
- Pas d'ostéodensitométrie ni d'écho pelvienne à titre systématique
- Bilan glucido lipidique +/- évaluation cardio-vasculaire
- Surveillance clinique
 - Savoir rechercher les signes d'hypo ou d'hyperestrogénie

Tolérance clinique du THM

•**Signes d'hypoestrogénie :**

- Bouffées de chaleur
- Asthénie
- Troubles de l'humeur
 - ↪ dépression
- Frilosité
- Douleurs articulaires
- ↘ libido
- Sécheresse vaginale

•**Signes d'hyperestrogénie**

- Mastodynies
- Troubles de l'humeur
- Gonflement ↪ prise de poids

Recommandations AFSSAPS 2003 réactualisées 2006

Quelles sont les recommandations ?

→ Chez les femmes souffrant de troubles du climatère

Le rapport bénéfice/risque du THS reste favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans cette situation, le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. Toutefois, à l'instauration du traitement, les patientes doivent être clairement informées des risques inhérents à ce traitement. De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

En effet, dans l'étude WHI, le groupe traité par estro-progestatif a été arrêté prématurément au terme de 5 années de traitement, le rapport bénéfice/risque ayant été jugé défavorable par rapport au groupe placebo.

→ Chez les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose

Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THS, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles.

L'administration d'un THS pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures, uniquement lorsqu'elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice /risque. La place exacte de cette indication de deuxième intention dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée reste à préciser.

→ Chez les femmes ménopausées en bonne santé sans trouble du climatère et sans facteur de risque d'ostéoporose

Dans cette situation, la prescription de THS n'est pas recommandée, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

ALTERNATIVES

Tibolone

Livial[®]

- Progestatif norstéroïde
- Intérêt: 2ème ligne si mastodynies ou pathologie utérine (myome, adénomyose)
- Limites:
 - risque AVC si âge augmente (LIFT)
 - Risque mammaire?? LIFT≠LIBERATE

Efficacité des différentes thérapeutiques sur les bouffées de chaleur

(V. Stearns, Lancet, 2007;369: 2062-4)

Agent	Number of studies in meta-analysis	Duration of treatment	Mean difference in number of hot flushes per day*
Oral 17- β -oestradiol and progestagen	5	12 to 24 weeks	-16.8 (-23.4 to -10.2)†
Transdermal 17- β -oestradiol	6	11 to 12 weeks	-22.4 (-35.9 to -10.4)†
Gabapentin	2	8 to 12 weeks	-2.05 (-2.80 to -1.30)
SSRI or SNRI (paroxetine, venlafaxine, citalopram)	6	4 weeks to 12 months	-1.13 (-1.70 to -0.57)
Clonidine	10	4 weeks 8 weeks	-0.95 (-1.44 to -0.47) -1.63 (-2.76 to -0.05)
Red-clover isoflavones	6	12 weeks to 12 months	-0.44 (-1.47 to 0.58)
Soy isoflavones	11	4 to 6 weeks 6 months 12 months	-1.15 (-2.33 to 0.03) -0.97 (-1.82 to -0.12) -1.22 (-2.02 to -0.42)

* Compared with control. †Per week. SSRI=selective serotonin reuptake inhibitors. SNRI=serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

Table: Overview of treatments for hot flushes that have been included in recent meta-analyses^{7,14}

Traitements non hormonaux “non médicamenteux” des BDC

- Abufène[®] (Beta Alanine)
- Achteane[®] (Homéopathie) 2 cp*2/j
- Sérélys[®] (extraits de pollen) 1cp*2/j
- Acupuncture
- Hypnose ...

Cas-Clinique 1-1

- Mme R, 48 ans en 2013, consulte pour des BDC et troubles de l'humeur.
- ATCD :
 - TVP enceinte en 1990. Pas de bilan.
 - Hystérectomie en 2012 (myomes)
 - Annexectomie bilatérale en juillet 2013
 - Famille : père: IDM à 64 ans et dyslipidémie

Cas-Clinique 1-2

- Examen gynécologique et mammaire normaux
- Poids 70 Kgs, BMI=27, TA=11/9

→CAT ?

→Prescription d'un THM ?

Cas-Clinique 1-3

- NON, pourquoi ?
- Il faut en 1^{er} faire:
 - Bilan pré-thérapeutique :
 - Mammographie
 - Bilan glucido-lipidique
 - Doppler TSA
- Bilan : LDL=2.11 → Régime et contrôle

Cas-Clinique 1-4

- Si LDL normalisé, OK THM
→ quel type?

E2 seul voie percutanée (hysterectomie, ATCD TVP)

- Bilan de thrombophilie à prévoir (conseil familial)

Cas-Clinique 2-1

- Mme D 51 ans en 2002
- consulte en Février 2002 pour son suivi gynécologique habituel
- Antécédent personnel: =0
- Antécédent chirurgicaux : =0
- Antécédents gynécologiques:
 - PR à 13 ans / Cycles réguliers
 - CO: 1 an en 1973 puis DIU (en cours)
 - G4P3
- Antécédents familiaux:
 - Père DCD IDM post pontage à 54 ans (Frère IDM à 40 ans, Grand-père, oncle , tante IDM sans âge précis)
 - Mère DCD K colon à 68 ans
 - Tante maternelle : K sein à 40 ans

Cas-Clinique 2-2

- HDM :
 - Cycles irréguliers depuis 3 ans: raccourcissement, cycles de 21 jours puis de 30-35 jours avec une période d'aménorrhée de 3 mois.
- Quelles questions devant ces troubles des règles?
 - Bouffées de chaleur, sueurs nocturnes etc...
 - Métrorragies, menorragies
- Cette patiente se plaint de B de C et sécheresse vaginale: examens nécessaires ?
 - Ex clinique, gynécologique et mammaire mammographies
 - Pas d'intérêt des dosages hormonaux si utérus+
- Ex clinique montre une glaire cervicale: signification?
- Y a-t-il une indication à débiter le THM ???

Cas-Clinique 2-3

- TRT :
 - Mise sous Lutéran 10 jours par mois
 - Disparition des BDC
 - Règles régulières à l'arrêt du traitement
 - Mammographie normale

- 2002 – 2004 :
 - Bonne tolérance du Lutéran mais période de BDC invalidantes régressant spontanément

Cas-Clinique 2-4

- 2004 :
 - **Consulte en urgence car BDC très invalidantes et aménorrhée de 8 mois**
 - FSH : 77 E2 < 10 pg/ml
 - Retour spontanée des règles (abondantes) en Mars 2004
 - Echographie pelvienne normale

 - Reprise du Luteran 10 jour / mois
 - Disparition totale des BDC
 - Mammographie et frottis normaux

- 2005 :
 - Aménorrhée depuis 1 an
 - Bouffées de chaleur persistantes mais moins invalidantes qu'en 2002

 - Début d'un THM par Estreva gel + Utrogestan
 - Très bonne tolérance du THM
 - Diminution des sensations de gonflements
 - Surveillance : principes :
 - signes de sous et sur dosage
 - Examen mammaire++++

Cas-Clinique 3 -1

- Mme V 50 ans en 2003
- Suivi depuis l'âge de 40 ans pour son suivi gynécologique

- **Antécédent personnel:** =0
- **Antécédents chirurgicaux :** =0
- **Antécédents gynécologiques:**
 - PR à 13 ans, Cycles réguliers, G3P2
 - Contraception orale durée 6 ans entre 25 et 30 ans
 - Mastodynies sévères depuis l'âge de 32 ans

- **Antécédents familiaux:**
 - K sein mère à 50 ans et tante maternelle à 60 ans

Cas-Clinique 3-2

- **Bilan sénologique**

- Prise en charge à l'âge de 40 ans
- Poids : 56 kgs Taille : 170 cm
- Cliniquement : seins très granuleux
 - Placard du QSE droit d'environ 3 cm sensible un peu dur mais mobile
- Bilan complémentaire
 - Mammographie: seins très denses sans nodule visible
 - Echographie mammaire :
 - Formation hypoéchogène mal limitée de 2 cm QSE droit grand axe vertical
 - Micro-kystes bilatéraux multiples
 - Deux formations hypoéchogènes du sein gauche 7mm et 12 mm bien limitées de grand axe horizontal
 - Formation liquidienne de 22 mm QSE gauche

- **➡ Conduite à tenir ?**

Cas-Clinique 3-3

- Examens complémentaires sénologique :
 - Biopsie du sein droit :
 - Hyperplasie épithéliale avec atypies cellulaires
 - Cytoponction des 2 nodules du sein gauche :
 - Cytologie sans signe de malignité évoquant le diagnostic d'adénofibrome
- ➡ Conduite à tenir ?

Cas-Clinique 3-4

- **Traitement :**
 - Macroprogestatif 20 jours sur 28
 - Disparition des mastodynies
 - Stabilisation des lésions
 - Pas d'apparition de nouvelles lésions

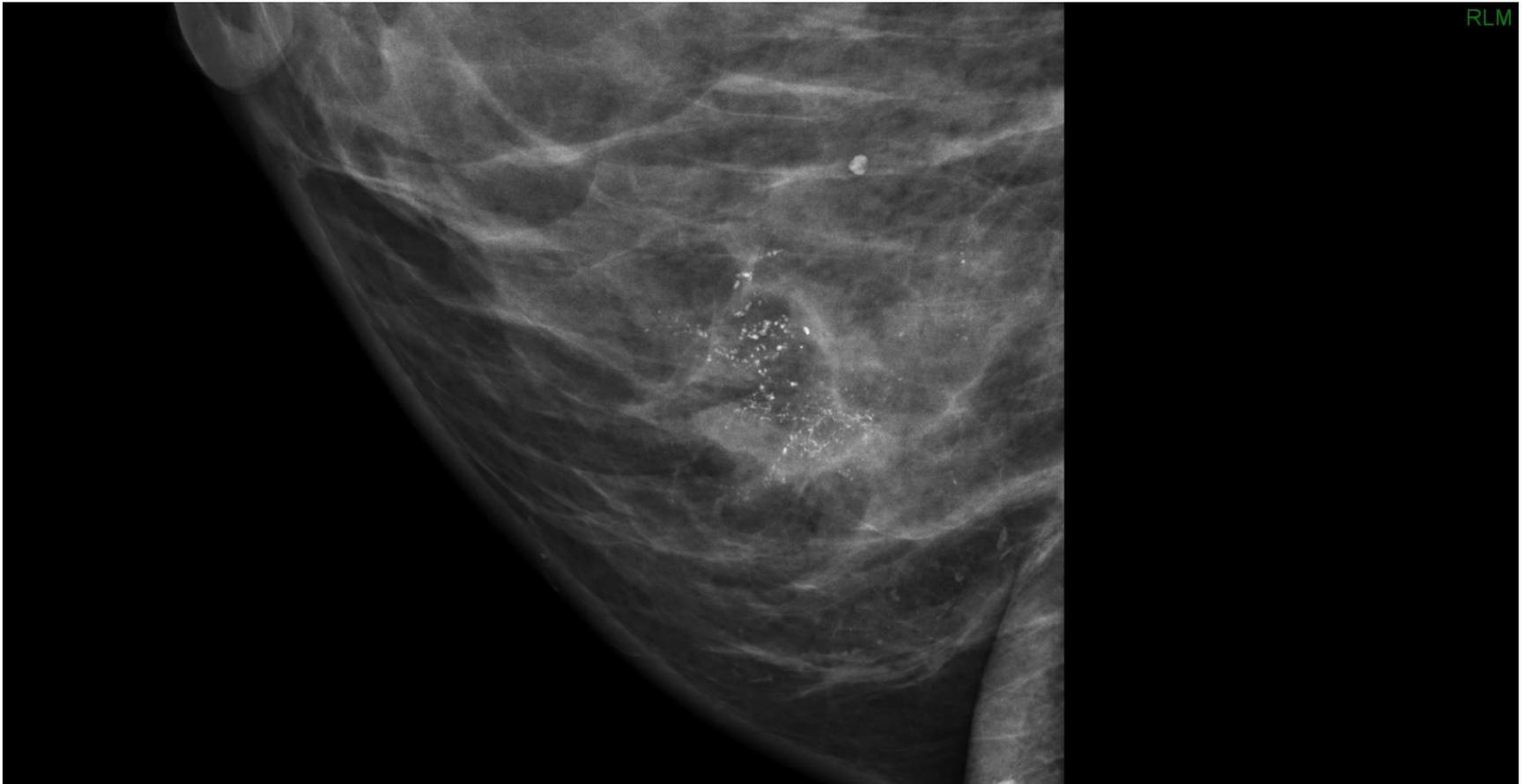
- **Surveillance**
 - Bon équilibre mammaire
 - Mammographie et échographie stable
 - Bonne tolérance métabolique

Cas-Clinique 3-5

- 2003 : (50 ans)
 - Aménorrhée depuis 1 an
 - Quelques bouffées de chaleur peu invalidantes
- ☛ Conduite à tenir ?
- Arrêt du macroP
- Peut on proposer un THS ? **NON**
- ☞ Alternatives possibles si syndrome climatérique

Cas-Clinique 3-6

- Si la mammographie avait montré :



Cas-Clinique 4-1

- Mme B 48 ans
- consulte pour son suivi gynécologique
- Antécédents personnels: = 0
- Antécédents familiaux:
 - Mère fracture du fémur à 55 ans
 - Soeur aînée: tassements vertébraux post-traumatiques
 - Frère aîné: Fracture du tibia à 50 ans
 - Grand-mère maternelle: Fracture du col du fémur à 70 ans
- Antécédents Gynéco-obstétricaux:
 - PR 15 ans
 - Episode de trouble du comportement alimentaire vers 18 ans
 - G2P2
 - CO : 10 ans au total

Cas-Clinique 4-2

- Ménopause :
 - Hystérectomie totale non conservatrice à 45 ans pour utérus polomyomateux
- Signes cliniques :
 - Pas de bouffée de chaleur
 - Troubles de l'humeur
 - Pas d'arthralgies
 - Pas de frilosité
 - Examen clinique normal
- Consultation en 2007 (48 ans) :
 - Diagnostic de dépression depuis environ 2 ans traitée par Prozac (prise irrégulière, peu d'efficacité)

☛ CAT

Cas-Clinique 4-3

- Ostéodensitométrie
 - Evaluation de l'état osseux en raison des antécédents familiaux sévère

	T score / Z score	
	Rachis lombaire	Col fémoral
2005	-1,30/-1,05	-1,00/0,10
2008	-1,60/-1,8	-1,3/+0,2

- Evaluation des troubles de l'humeur : Sd dépressif

Cas-Clinique 4-4

- Début d'un THS estrogénique seul en raison des symptômes dépressifs
 - Nette amélioration
- Indication sur le risque osseux ?

	T score	
	Rachis lombaire	Col fémoral
2005	-2,42	-0,7
2008	-3	-0,7

Cas-Clinique 4 -7

- Bilan devant une ostéoporose :
 - Calcémie, phosphorémie, protidémie
 - Calciurie des 24 heures
 - 25 OH D

Marqueurs de formation	Marqueurs de résorption
Phosphatases alcalines	Cross laps = CTX

- Toujours penser aux autres causes d'ostéoporose
 - Myelome (NFS, VS, CRP, EPP)
 - Hyperparathyroïdie (PTH)
 - Pathologie thyroïdienne (TSH, T4)
 - Pathologie néphrologique (créat, protéinurie des 24h, iono u)
 - Pathologie digestive (malabsorption)

Cas-Clinique 5-1

- Mme S 50 ans en 2009
- Consulte en Novembre 2009 dans le cadre de l'étude familiale de la recherche d'une mutation du facteur V Leiden
- Antécédents personnels:
 - HTA depuis 2 ans bien équilibrée
 - Plastie abdominale
- Antécédent Gynéco-obstétricaux:
 - G2P2
 - CO pendant 7 ans après ses deux grossesses
 - Ménopause à 48 ans
 - THS par voie orale pendant 2 ans

Cas-Clinique 5-2

- En 2009
 - Arrêt du THS depuis qq mois
 - Bouffées de chaleur invalidantes
 - Arthralgies invalidantes au quotidien (artiste peintre)
 - Insomnies
- Bilan d'hémostase
 - Confirmation de la mutation du facteur V Leiden à l'état hétérozygote
- Traitement de ménopause possible??

Cas-Clinique 5-3

- OUI
- Traitement par voie percutanée initié en 2010
 - Association d'un estrogène par voie percutanée + progestérone naturelle à la plus petite dose efficace sur les symptômes fonctionnels
 - Bonne tolérance
 - Pas de prise de poids
 - Pas de modification de la stabilité de la tension artérielle

Cas-Clinique 6-1

- Mme C , 40 ans en 2003
- Consulte en Juillet 2003 pour méno-métrorragies évoluant depuis environ 1 an associées à des douleurs pelviennes
- **Antécédent personnel:** =0
- **Antécédents chirurgicaux :** =0
- **Antécédents gynécologiques:**
 - PR à 16 ans, Cycles réguliers , Grossesse à 28 ans
 - Contraception orale 10 ans de 28 à 38 ans puis DIU
- **Antécédents familiaux:**
 - Tante maternelle K sein
 - Mère DCD à 65 ans d'un K colon
 - Père 80 ans bonne santé

Cas-Clinique 6-2

- HDM :
 - Méno-métrorragies depuis plus de 1 an
 - Depuis 3 mois métrorragies provoquées
 - Aucune consultation gynécologique depuis 2 ans
 - Dernier frottis 5 ans
- Cliniquement :
 - Gros col dur saignant au contact
 - Frottis : cellules dysplasiques
- Chirurgie :
 - Hystérectomie totale + curage ganglionnaire
 - K du col épithélial sans envahissement ganglionnaire
 - BDC très invalidantes en post-opératoire immédiat
 - **QUESTION : LE THS EST IL AUTORISE ??**

Cas-Clinique 6-3

- OUI
- Contre-indication si adénocarcinome du col uniquement
- Surveillance de 2003 → 2013
 - Disparition rapide des BDC sous 17 β estradiol en gel
 - Très bonne tolérance
 - 50 ans / réévaluation traitement

Cas-Clinique 6-4

Si



Scanner abdomino pelvien :

Hypertrophie endométriale à 25 mm

Biopsie d'endomètre : adénocarcinome bien différencié

→ **Pas de THM**

Cas-Clinique 7 -1

- Mme P 51 ans consulte en Janvier 2001 pour irrégularités menstruelles évoluant depuis environ 6 mois + BDC
- **Antécédent personnel**: DID depuis l'âge de 30 ans
- **Antécédents chirurgicaux** : Adénofibrome mammaire à l'âge de 20 ans
- **Antécédents gynécologiques**:
 - PR à 12 ans, Cycles réguliers, G2P2
 - Contraception par stérilet après les grossesses
- **Antécédents familiaux**: =0

Cas-Clinique 7-2

- **Bilan du diabète**

- DID depuis l'âge de 30 ans
- Poids : 55 kgs Taille : 163 cm
- Bilan bio : HbA1c : 5.4 CT 1, 90 - TG 0.70 - LDL 0.90
- TA 125 / 77
- Bilan complémentaire
 - Ophtalmo : pas de rétinopathie FO Nle
 - Neurologique : pas neuropathie périphérique
 - Vasculaire :
 - HTA = 0 ECG Nle
 - Doppler des carotides Nle

- **Bilan Gynécologique**

- Examen clinique normal
- Frottis NI
- Mamographie Normale, ACR2

- **☛ Conduite à tenir ?**

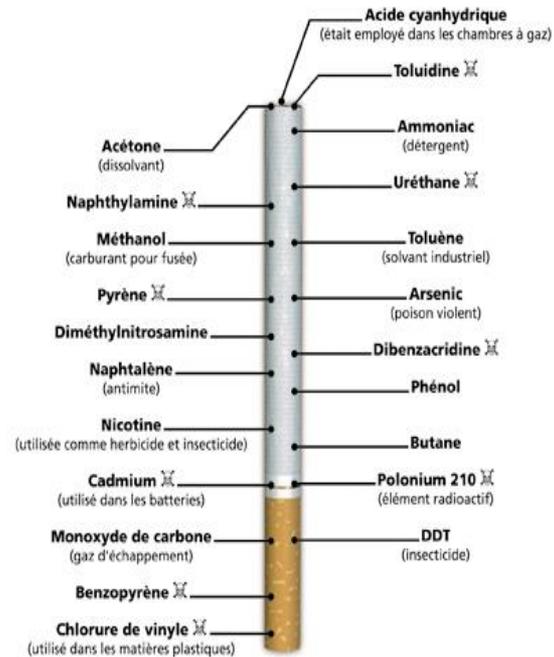
Cas-Clinique 7-3

- TRAITEMENT :
 - Luteran 10 j / cycle : reprise des cycles réguliers et disparition des bouffées de chaleur
- 2002, 52 ans :
 - Aménorrhée depuis 10 mois malgré le Luteran
 - Bouffées de chaleur invalidantes
 - Asthénie
 - Dépression modérée
 - Arthralgies
 - Troubles du sommeil
- ☛ Conduite à tenir ?
LE THS EST IL AUTORISE ??

Cas-Clinique 7-4

- **OUI**
- Contre-indication si diabète mal équilibré associé ou non à des complications vasculaires (à discuter au cas par cas)
- Mise sous 17 β estradiol en gel + progestérone naturelle -> surveillance gynécologique habituelle
- Surveillance de 2004 -> 2006
 - Disparition rapide des BDC
 - Très bonne tolérance
 - Diabète toujours bien équilibré : HbA1c stable
 - Pas d'apparition de complications

Merci!



☒ = substances cancérogènes connues

