

# Cas cliniques : MENOPAUSE

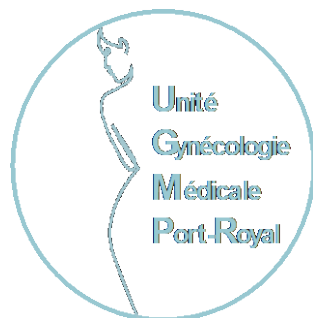
**Dr Sandrine Pérol**

**Dr Emmanuelle Sabbagh**

Unité de Gynécologie Endocrinienne, Pr PLU BUREAU

Hôpital Port-Royal

14 octobre 2022





Madame S, 50 ans vient vous voir en consultation pour bouffées de chaleur invalidantes depuis 3 mois associées à des sécheresses vaginales

ATCD médicaux : migraine sans aura, tabac 0

ATCD chirurgicaux : appendicectomie

ATCD gynécologiques : G2P2, 2 AVB , contraception par DIU au cuivre depuis 3 ans

Aménorrhée depuis 5 mois

Mammographie réalisée il y a un mois : ACR2 bilatérale

Test HPV < 1 an : négatif

P : 60 kg T : 1,65 IMC 22

TA 125/70 mmHg



Quelle est votre conduite à tenir (1 ou plusieurs réponses) :

1. Proposition d'un traitement hormonal de la ménopause avec estrogénothérapie par voie percutanée ( ATCD : migraine) et progestérone naturelle
2. Bilan hormonal pour confirmer le diagnostic de ménopause
3. Progestérone séquentielle 10 jours par mois
4. Proposition d'un traitement hormonal de la ménopause par progestérone naturelle seule ( ATCD : migraine)
5. Proposition d'introduction d'une contraception oestro progestative



Quelle est votre conduite à tenir (1 ou plusieurs réponses) :

1. Proposition d'un traitement hormonal de la ménopause avec estrogénothérapie par voie percutanée ( ATCD : migraine) et progestérone naturelle
2. Bilan hormonal pour confirmer le diagnostic de ménopause
3. Progestérone 10 jours par mois
4. Proposition d'un traitement hormonal de la ménopause par progestérone naturelle seule ( ATCD : migraine)
5. Proposition d'introduction d'une contraception oestro progestative



- **Péri-ménopause:** période précédant la ménopause, quand apparaissent les signes cliniques et biologiques annonçant la ménopause et l'année qui suit les dernières règles.
  - Une anomalie des cycles entre 3 et 11 mois prédit la ménopause dans les 4 ans (STRAW)
- **Ménopause:** arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne.
  - > 12 mois d'aménorrhée
  - Diagnostic rétrospectif



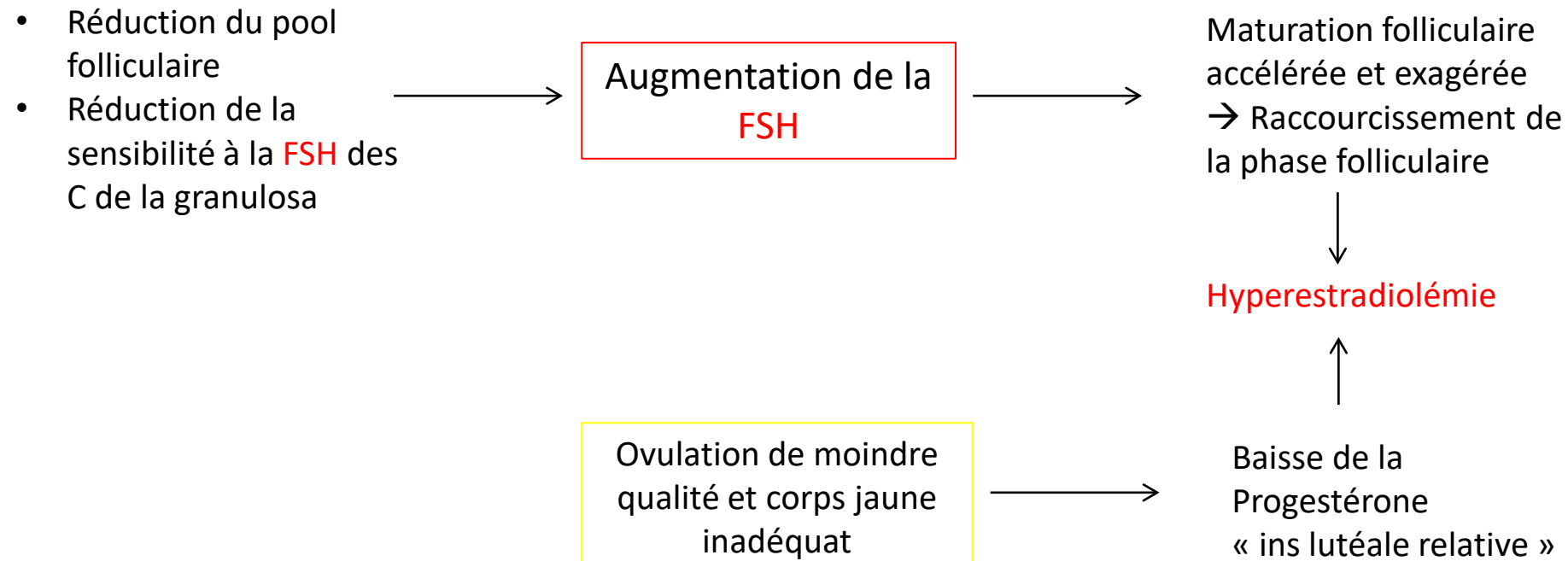
Résulte de l'altération des fonctions endocrines et exocrines ovariennes => Grandes fluctuations hormonales

- Durée médiane :

4 ans ( mais grande variabilité sur la durée et l'expression)

- 3 grandes phases

- 1<sup>ère</sup> phase : raccourcissement des cycles par raccourcissement de la phase folliculaire ( recrutement plus précoce du F dominant) . La durée de la phase lutéale est conservée
- 2<sup>ème</sup> phase : raréfaction des follicules et altération de leur qualité + altération de la qualité du corps jaune . Durée des cycles très variables (courts à longs)
- 3<sup>ème</sup> phase : allongement des cycles. Les follicules sont de plus en plus rares avec progressivement une résistance à la FSH ne permettant pas une maturation folliculaire complète à chaque cycle





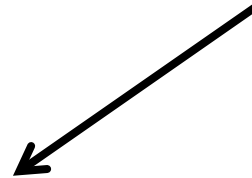
- Réduction du pool folliculaire s'accroît
- Résistance à la **FSH** des C de la granulosa (variable en fonction des follicules)



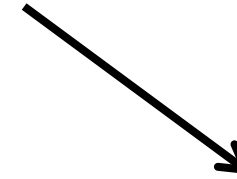
Longueur des cycles variable



2 phénomènes hormonaux vont s'alterner



Hypofonctionnement ovarien avec hypoestrogénie



Phase d' hyperstimulation endogène avec un ou plusieurs follicules encore sensibles à la FSH  
→ Maturation plurifolliculaire  
→ Hyperestrogénie voire une ovulation (mauvaise qualité)





→ Diagnostic clinique >>> biologique

Fluctuations biologiques +++++



| Signes d' HYPEROESTROGENIE | Signes d'HYPOESTROGENIE         |
|----------------------------|---------------------------------|
| Mastodynies                | Bouffées vasomotrices ( ↗ FSH ) |
| Ménorragies                | Sueurs nocturnes                |
| Prise de Poids             | Douleurs articulaires           |
| Gonflements articulaires   | Frilosités                      |
| Troubles de l'humeur       | Asthénie                        |
| Troubles du sommeil        | Trouble de la libido            |
|                            | Sécheresses vaginales           |
|                            | Dyspareunies                    |



50 ans (..... et migraine)



Contraception  troprogestative



➤ au niveau **utérin**

Dysménorrhées, syndrome prémenstruel

Hyperplasie endométriale ➡ **Cancer endomètre**

➤ au niveau **ovarien**

Kyste fonctionnel ovarien

➤ au niveau **mammaire**

Mastodynies

Mastopathies bénignes ➡ **Cancer du sein**



- **Trouble du cycle :**

- substitution en progestérone (10 jours par cycle) : [test au progestatif]

- **Symptômes d'hyper-oestrogénie:**

- substitution en progestérone

- Blocage axe gonadotrope : contraception micro progestative ?

- Mastodynies : +/- Progestérone locale mammaire

- **Symptômes d'hypo-oestrogénie:**

- Traitement local de la sécheresse vaginale



- Nécessité d'une contraception efficace (DIU, progestatifs)



Madame S revient vous voir 6 mois plus tard.

Elle n'a pas eu de règles avec le traitement par Utrogestan 10 jours par mois et souffre toujours de bouffées de chaleur invalidantes pluri quotidiennes

Vous prescrivez un traitement hormonal de la ménopause.



Quelle (s) est/sont les modalités de prescription à favoriser ?

1. Estrogène par voie orale + progestérone naturelle
2. Estrogène par voie orale + progestatif de synthèse
3. Estrogène par voie transdermique + progestérone naturelle
4. Estrogène seule par voie transdermique
5. Ethynil estradiol + progestérone naturelle



Quelle (s) est/sont les modalités de prescription à favoriser ?

1. Estrogène par voie orale + progestérone naturelle
2. Estrogène par voie orale + progestatif de synthèse
3. Estrogène par voie transdermique + progestérone naturelle
4. Estrogène seule par voie transdermique
5. Ethynil estradiol + progestérone naturelle





## Les différents types de THM

- **Les estrogènes**

- **Types de molécules**
  - Synthétiques : EE, ECE
  - Naturel – 17  $\beta$  estradiol
- **Voie d'administration**
  - Voie orale
  - Voie transdermique (gel, patch)

- **Les progestatifs**

- Progestérone naturelle
  - Utrogestan, Estima, (Duphaston)
- Pregnanes
  - Luteran, colprone, MPA (gestoral)
- Norpregnanes
  - Lutenyl, Surgestone,



Les différents traitements disponibles en France

Estrogènes

| Voie d'administration | DCI               | Nom commercial | Administration            |
|-----------------------|-------------------|----------------|---------------------------|
| Voie orale            | 17 bêta-estradiol | Oromone        | 1 à 2 mg/jour             |
|                       |                   | Provames       | 1 à 2 mg/jour             |
|                       |                   | Estrofem       | 1 à 2 mg/jour             |
| Patch                 | 17 bêta-estradiol | Dermestril     | 25 - 50 - 75 - 100 µg/24h |
|                       |                   | Estrapatch     | 40 - 60 µg/24h            |
|                       |                   | Oesclim        | 37,5 µg/24h               |
|                       |                   | Femsept        | 50 - 75 - 100 µg/24h      |
|                       |                   | Thais          | 25 - 50 µg/24h            |
|                       |                   | Thais sept     | 25 - 50 µg/24h            |
| Gel                   | 17 bêta-estradiol | Delidose       | 0,5 - 1 mg                |
|                       |                   | Estreva        | 0,5 mg/pression           |
|                       |                   | Oestrodose     | 0,75 mg/pression          |

Progestatifs

|                         | DCI                       | Nom commercial        | Administration |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------|
| Progestérone ou dérivés | Progestérone micronisée   | Utrogestan, Estima Gé | 100-200 mg     |
|                         | Dydrogestérone            | Duphaston             | 10 mg          |
| Pregnane                | Acétate de chlorméthidène | Luténor               | 5-10 mg        |
|                         | Médrogestérone            | Provera               | 5 mg           |
|                         | Acétate de cyprotérone    | Andriol               | 50 mg          |
| Norpregnane             | Acétate de nomégestrol    | Lutényl               | 3,75-5 mg      |

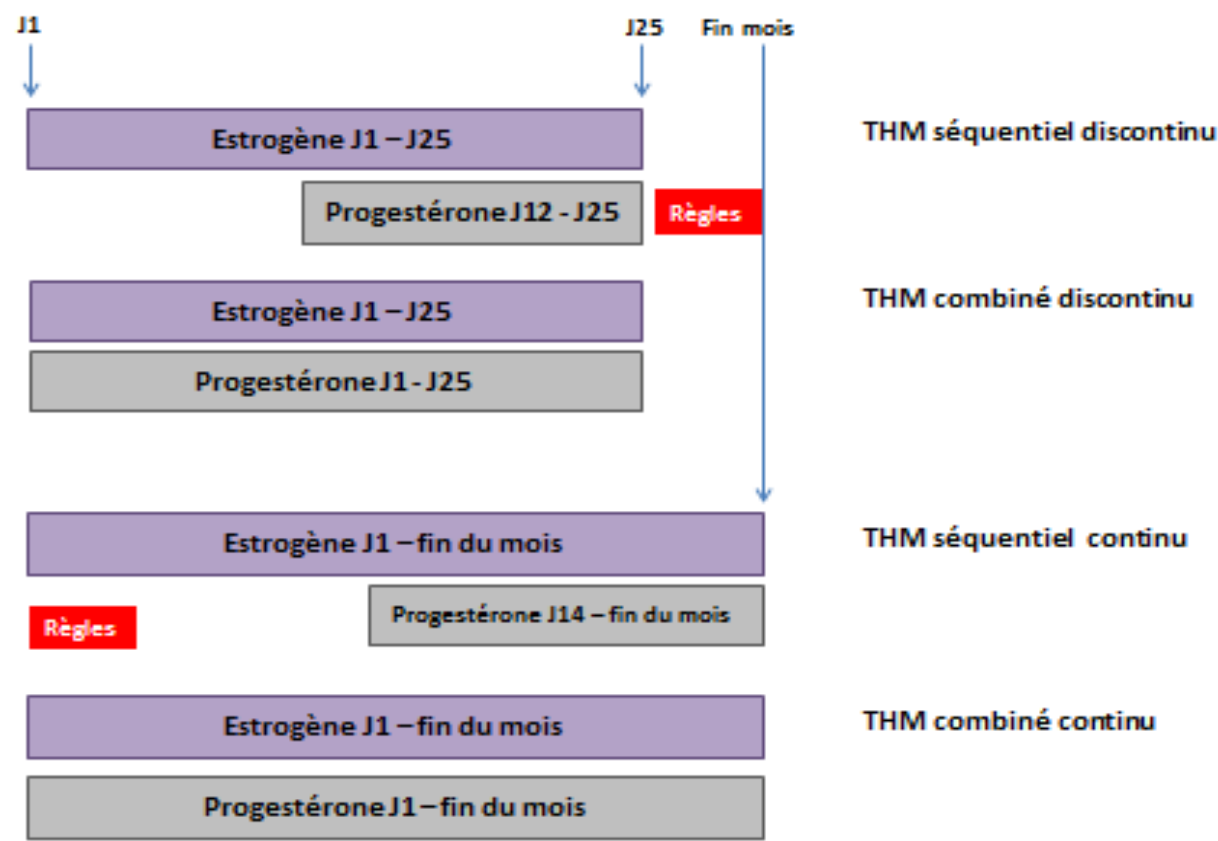


MENINGIOME

Principal schéma en France :  
17 βOestradiol + progestérone et dérivés



Les différents schémas d'administration possibles





Concernant les estrogènes :

1. Les estrogènes administrés par voie orale sont plus efficaces sur les bouffées de chaleur que par voie transdermique
2. Les estrogènes administrés par voie orale apportent un bénéfice osseux plus important que par voie transdermique
3. Les estrogènes par voie transdermique sont moins à risque thrombo-embolique veineux
4. En cas de sécheresses vaginales isolées, un traitement oestrogénique systémique pourra être proposé



### Concernant les estrogènes :

1. Les estrogènes administrés par voie orale sont plus efficaces sur les bouffées de chaleur que par voie transdermique
2. Les estrogènes administrés par voie orale apportent un bénéfice osseux plus important que par voie transdermique
3. Les estrogènes par voie transdermique sont moins à risque thrombo-embolique veineux
4. En cas de sécheresses vaginales isolées, un traitement oestrogénique systémique pourra être proposé



## SUR LES BOUFFEES DE CHALEUR

- ✓ % de changement du nombre de BDC / semaines après 12 semaines de Traitement
- ✓ 2 essais randomisés 711 femmes

| Cochrane | Voie transdermique | Voie orale (CEE) |
|----------|--------------------|------------------|
| Essai 1  | 87%<br>90%         | 91%<br>91%       |
| Essai 2  | 87%<br>90%         | 93%<br>93%       |



NS

## SUR LA DENSITE OSSEUSE

| Type de THM    | % changement par rapport aux femmes contrôles |
|----------------|-----------------------------------------------|
| E2 transdermal | 5.45 (3.31 – 7.59)                            |
| E2 oral        | 5.36 (3.99 – 6.75)                            |
| CEE oral       | 5.62 (4.64 – 6.60)                            |



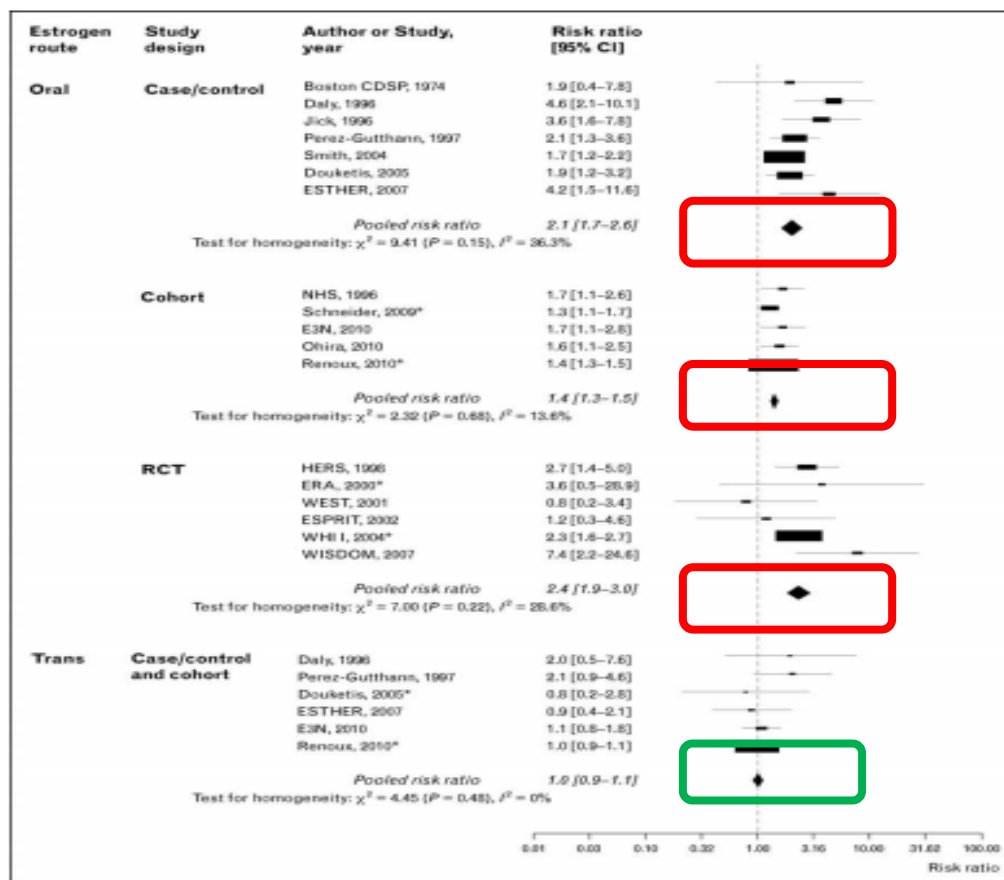
NS

Wells et al Endocrine Reviews 2002  
Méta analyse



# LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

Figure 2 Risk of first episode of venous thromboembolism by route of estrogen administration (oral or transdermal) and study design (case-control studies, cohort studies or randomized clinical trials)



RCT, randomized controlled trial. \*Risk was calculated from data reported in the study.

## Plausibilité biologique :

Voie Transcutanée vs orale

=> limite le 1<sup>er</sup> passage hépatique responsable de la modification de certains paramètres biologiques

E2 oraux :

*Diminution inhibiteur de la coagulation*

- Diminution de l'AT
- RPCA par diminution de la PS

*Augmentation de facteur pro coagulant :*

- FII



## LE RISQUE ARTERIEL

Boardman et al Cochrane Mars 2015

|                     | Nombre d'essais | THM<br>Nb de femmes | Pas de THM<br>Nb de femmes | RR (IC 95%)             |
|---------------------|-----------------|---------------------|----------------------------|-------------------------|
| IDM non fatal       | 7               | 14 943              | 14 539                     | 1,02 (0,80-1,31)        |
| AVC                 | 3               | 14 561              | 14 158                     | <b>1,32 (1,12-1,56)</b> |
| Décès CV            | 8               | 14 318              | 14 035                     | 0,81 (0,47-1,40)        |
| Décès toutes causes | 4               | 17 432              | 16 990                     | 1,00 (0,89-1,12)        |

### Comparaison résultats études épidémiologiques et essais randomisés

Biais et facteurs de confusion: populations d'étude (âge, BMI, insulino-résistance...), traitements étudiés....

#### • AVC

- Voie orale risque augmenté de 40-50%
- Voie transdermique (à doses modérées) serait plus neutre
  - OR=0.95 (0.75-1.20) (Renoux et al BMJ 2010)
  - HR=0,78 (0,49-1,26) E2 transdermique + progestérone micronisée (Canonica et al, stroke 2016)

#### • IDM

- Voie transdermique → peu d'études
- **Effet différent suivant le délai d'instauration depuis la ménopause ++++ (Timing Hypothesis)**





→ Estrogènes  
TRANSDERMIQUES >>> ORAUX



## 3 symptômes principaux

- Vulvo-vaginaux : sécheresse, brulures, irritation
- Sexuels : dyspareunies d'intromission
- Urinaires : infection urinaire, incontinence urinaire, pollakiurie, urgenturie

Forte prévalence

⇒ Altération de la qualité de vie et de l'estime de soi

Poser la question +++++

Traitement :

En première intention : estrogénothérapie locale faible dose ou la Prastérone + hydratants / lubrifiants / acide hyaluronique



Les différents traitements locaux disponibles en France

| Les traitements hormonaux locaux disponibles. |                                                                      |                                                                                               |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom commercial                                | Molécules                                                            | Schéma d'administration                                                                       |
| <i>Crèmes</i>                                 |                                                                      |                                                                                               |
| Blissel                                       | Estriol                                                              | 1 application/jr au niveau vulve ou au niveau vaginal<br>3 semaines, puis tous les 2-3 jours) |
| Colpotrophine                                 | Promestriène                                                         | 1 application/jr au niveau vulve ou au niveau vaginal<br>3 semaines, puis tous les 2-3 jours) |
| Gydrelle                                      | Estriol                                                              | 1 application/jr au niveau vulve ou au niveau vaginal<br>3 semaines, puis tous les 2-3 jours) |
| Physiogine                                    | Estriol                                                              | 1 application/jr au niveau vulve ou au niveau vaginal<br>3 semaines, puis tous les 2-3 jours) |
| Trophicrème                                   | Estriol                                                              | 1 application/jr au niveau vulve ou au niveau vaginal<br>3 semaines, puis tous les 2-3 jours) |
| <i>Ovules ou gélules vaginales</i>            |                                                                      |                                                                                               |
| Florgynal                                     | Bacille de Döderlein (341 mg), estriol (0,2 mg), progestérone (2 mg) | Gélules vaginales : 1 gélule 2 à 3 fois par semaine                                           |
| Physiogine                                    | Estriol 0,5 mg                                                       | Ovules : 1 ovule 2 à 3 fois par semaine                                                       |
| Trophigil                                     | Bacille de Döderlein (341 mg), estriol (0,2 mg), progestérone (2 mg) | Gélules vaginales : 1 gélule 2 à 3 fois par semaine                                           |
| Colpotrophine                                 | Promestriène 10 mg                                                   | Ovules : 1 ovule 2 à 3 fois par semaine                                                       |
| Intrarosa                                     | Prastérone 6,5mg                                                     | Ovules : 1 ovule 2 à 3 fois par semaine                                                       |



1. **Progestérone 200 mg** : 1 comprimé par voie orale le soir au coucher du 1<sup>er</sup> au 25 du mois ( ou du 14 au 25 si demande de saignements)

*Si somnolence => voie vaginale*

2 . **Estrogène en gel ou en patch** du 1<sup>er</sup> au 25 du mois

Exemples :

1 patch de 50 µg à changer tous les 3 jours

2 ou 3 pressions de gel à 0,5mg/pression

3. **Traitement trophique vaginale**

4. **Vitamine D**

Valable pour 3 mois et réévaluation des symptômes (+/- rééquilibration du traitement)



# Cas clinique 2



Madame R âgée de 54 ans vous consulte car elle souffre de **bouffées de chaleur** associées à des sueurs nocturnes entraînant des troubles du sommeil depuis 4 mois.

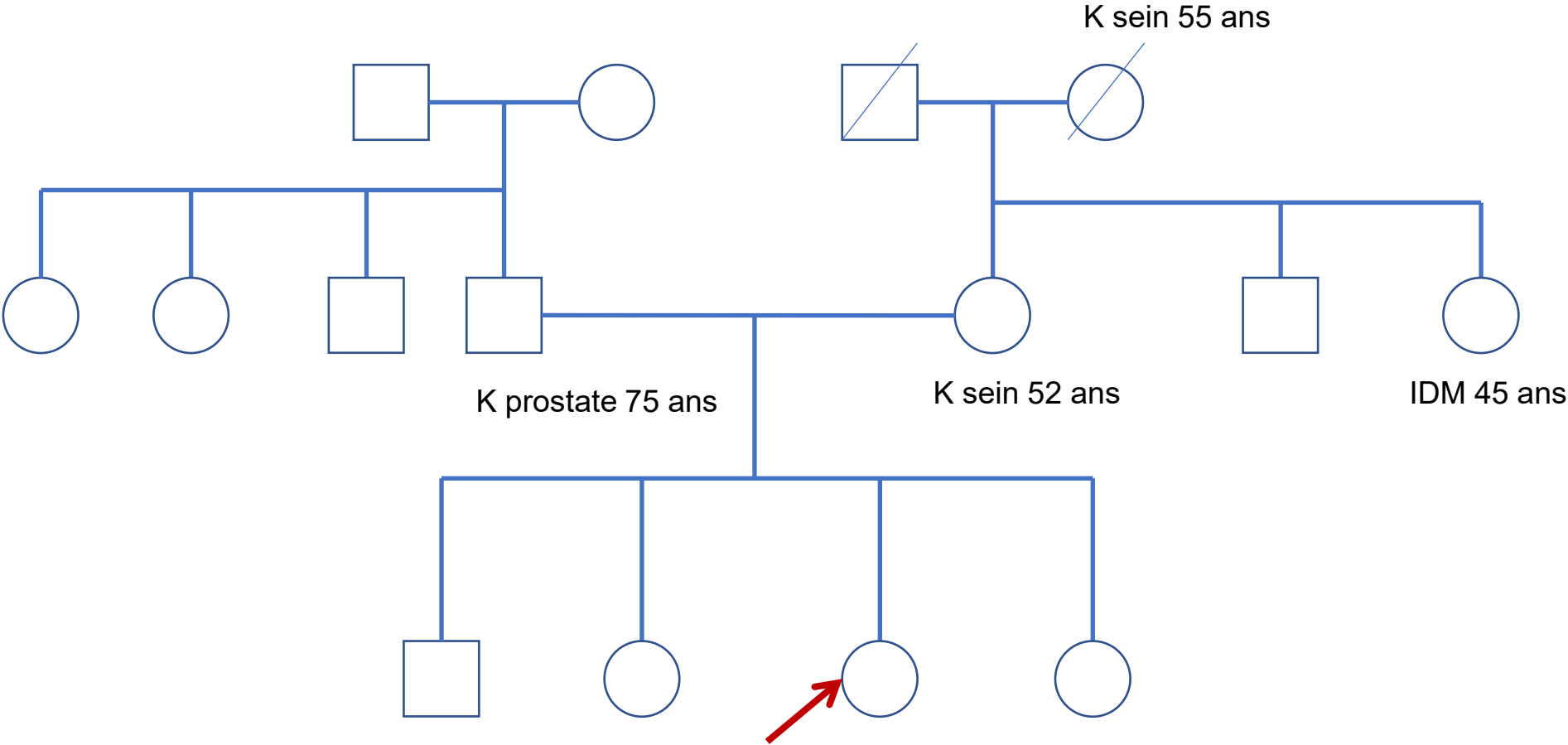
Elle souhaite discuter du traitement hormonal de la ménopause.

Elle vous signale des mastodynies invalidantes. Les dernières règles datent d'il y a 8 mois.

L'examen clinique est normal, son IMC est de 22 kg/m<sup>2</sup>, elle ne fume pas et son dernier bilan glucido lipidique est normal.

Elle a eu deux enfants (à l'âge de 30 et 35 ans), a utilisé une contraception estroprogestative pendant 10 ans avant sa 1<sup>ère</sup> grossesse.

Ses antécédents familiaux sont les suivants :





## Quelle prise en charge effectuez vous?

1. Dosages hormonaux : FSH, LH, Estradiol
2. Dosages thyroïdiens
3. Traitement progestatif séquentiel
4. Début d'un THM
5. Bilan sénologique





## Quelle prise en charge effectuez vous?

1. Dosages hormonaux : FSH, LH, Estradiol
2. Dosages thyroïdiens
3. Traitement progestatif séquentiel
4. Début d'un THM
5. Bilan sénologique



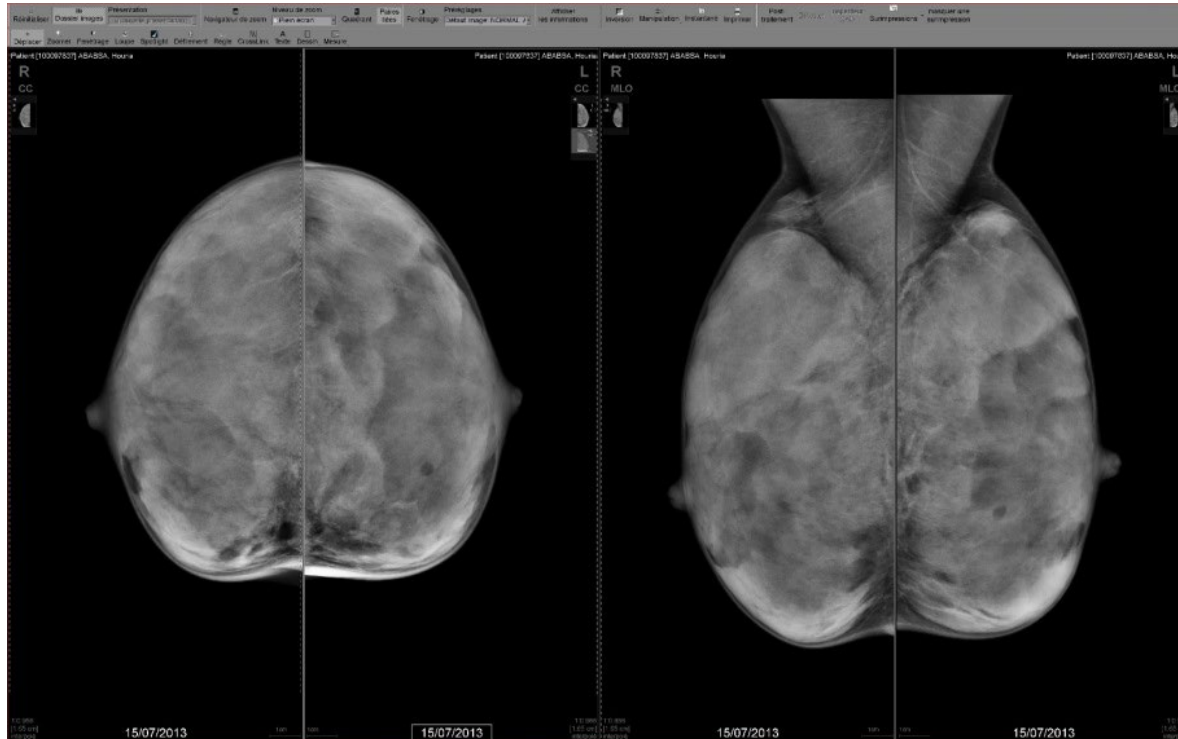
- Pas de nécessité de bilan hormonal de l'axe gonadotrope (diagnostic clinique)
- Evaluation de l'imprégnation estrogénique → progestatif séquentiel
- Eliminer autre cause → pathologies thyroïdiennes par exemple
- Antécédents familiaux/ mastodynies + souhait THM → bilan sénologique



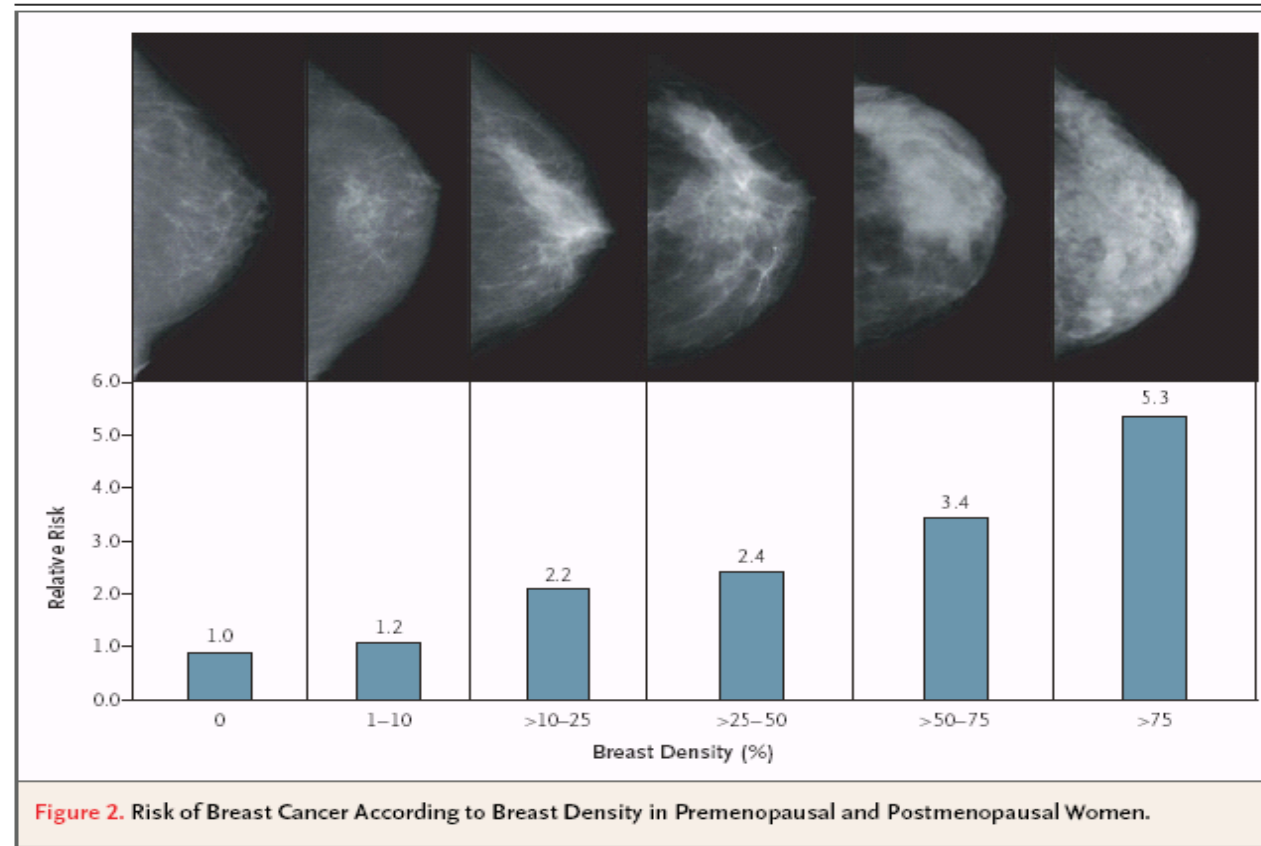
| Auteurs                      | Type d'études   | Marqueur étudié                                                                         | Risque de cancer du sein (IC à 95%) |                         |
|------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|                              |                 |                                                                                         | Durée de la douleur                 | Risque                  |
| Plu-Bureau et al <b>1992</b> | Cas-Témoins     | Durée de la douleur                                                                     | < 6 mois                            | 1.0                     |
|                              |                 |                                                                                         | 6-48 mois                           | 1.1 (0.6-2.1)           |
|                              |                 |                                                                                         | 49-96 mois                          | 2.2 (0.8-6.5)           |
|                              |                 |                                                                                         | 96 mois +                           | <b>5.5 (2.8-13.4)</b>   |
| Goodwin et al <b>1995</b>    | Cas-Témoins     | Intensité de la douleur                                                                 |                                     | 1.35 (1.01-1.83)        |
|                              |                 |                                                                                         | Sévère                              | <b>3.32</b> (ND*)       |
| Plu-Bureau et al <b>2006</b> | Cohorte         | Durée de la douleur                                                                     | 0 mois                              | 1                       |
|                              |                 |                                                                                         | 1-36 mois                           | 2.9 (1.1-8.4)           |
|                              |                 |                                                                                         | > 36 mois                           | <b>5.3 (1.9-14.7)</b>   |
| Crandall et al <b>2009</b>   | Essai randomisé | Evaluation des douleurs mammaires apparaissant sous traitement hormonal de la ménopause |                                     | <b>1.48 (1.08-2.03)</b> |



- Votre patiente vous montre sa mammographie réalisée dans le cadre de sa surveillance habituelle. Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous.



1. Aucun examen
2. Echographie mammaire
3. IRM mammaire
4. Surveillance clinique rapprochée



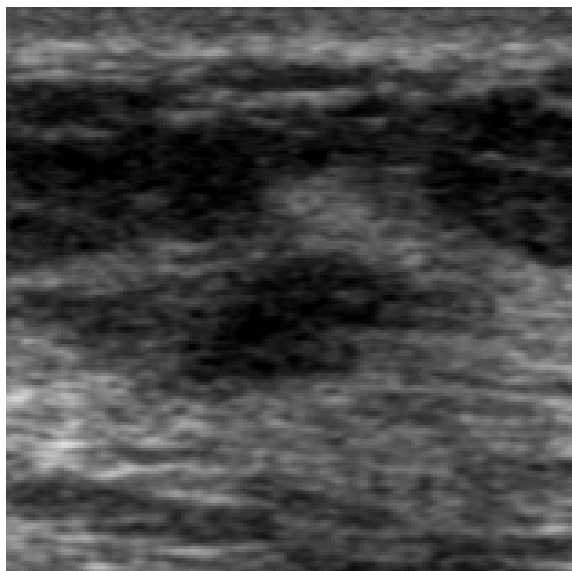
Plus la densité mammaire est élevée  
plus le risque de cancer du sein est élevé



1. Aucun examen
2. Echographie mammaire
3. IRM mammaire
4. Surveillance clinique rapprochée



- La patiente a réalisé son échographie mammaire. Les clichés sont classés ACR4. Quelle est votre attitude?



1. Surveillance simple à 4 mois
2. Cytologie mammaire
3. Echographie à 4 mois
4. Microbiopsie
5. Macrobiopsie

Nodule à contours irréguliers  
Grand axe oblique  
Nodule solide



1. Surveillance simple à 4 mois
2. Cytologie mammaire
3. Echographie à 4 mois
4. Microbiopsie
5. Macrobiopsie





- Votre patiente a bénéficié d'une biopsie du nodule et le résultat révèle la présence d'une hyperplasie lobulaire avec de nombreuses atypies. Quelle est votre prise en charge?
1. Nécessité d'une chirurgie
  2. Surveillance simple mais rapprochée sans geste chirurgical
  3. Surveillance rapprochée après une chirurgie en raison du risque augmenté de cancer du sein
  4. Reprise de la surveillance classique



- Votre patiente a bénéficié d'une biopsie de son nodule et le résultat révèle la présence d'une hyperplasie lobulaire avec de nombreuses atypies. Quelle est votre prise en charge?

1. **Nécessité d'une chirurgie**
2. Surveillance simple mais rapprochée sans geste chirurgical
3. **Surveillance rapprochée après une chirurgie en raison du risque augmenté de cancer du sein**
4. Reprise de la surveillance classique



- Recommandations pour la pratique clinique (CNGOF 2015)

En cas de carcinome lobulaire in situ ou d'hyperplasie lobulaire atypique diagnostiqués sur un prélèvement biopsique percutané, il est recommandé de réaliser une exérèse chirurgicale complémentaire (Grade C)



Méta-analyse : Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein

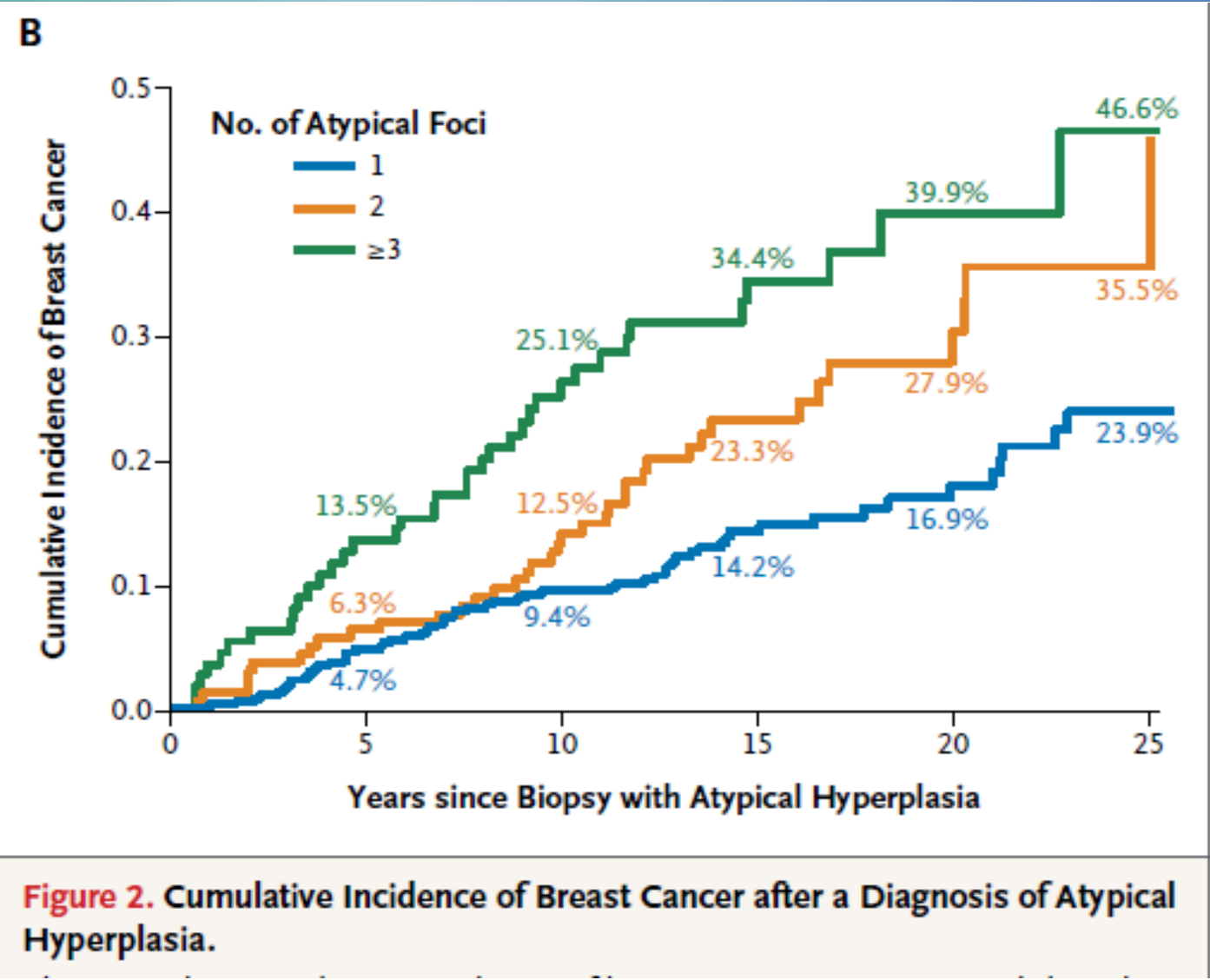
| Type de mastopathies bénignes      | Nombre d'études | Odd ratio (IC à 95%) |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Mastopathie bénigne sans précision | 10 études       | 2.07 (1.64-2.61)     |
| Lésion non proliférative           | 8 études        | 1.17 (0.94-1.47)     |
| Lésion proliférative sans atypie   | 15 études       | 1.76 (1.58-1.95)     |
| Lésion proliférative avec atypie   | 13 études       | 3.93 (3.24-4.76)     |



Risque augmenté si antécédents familiaux (2 cas ici)

*Dyrstad SW et al Breast Cancer Res Treat 2015*

*Castells W BCRT 2015*





- Votre patiente vous consulte à nouveau 1 an après cet épisode. Elle a finalement été opérée, la surveillance est régulière et elle n'a pas récidivé.
  - Elle souffre toujours de bouffées de chaleur invalidantes. Que pouvez vous lui proposer comme traitement?
1. THM par voie orale + progestérone naturelle
  2. THM par voie percutanée et progestérone naturelle
  3. Acupuncture et/ ou auriculothérapie
  4. Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
  5. Progestérone seule



- Votre patiente vous consulte à nouveau 1 an après cet épisode. Elle a finalement été opérée, la surveillance est régulière et elle n'a pas récidivé.
- Elle souffre toujours de bouffées de chaleur invalidantes. Que pouvez vous lui proposer comme traitement?

1. THM par voie orale + progestérone naturelle
2. THM par voie percutanée et progestérone naturelle
3. Acupuncture et/ ou auriculothérapie
4. Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
5. Progestérone seule



| NOM                | CARACTERISTIQUES                             |
|--------------------|----------------------------------------------|
| ABUFENE            | Beta alanine                                 |
| CLONIDINE          | Anti hypertenseurs                           |
| GABAPENTINE        | Action centrale sur R GABA                   |
| PHYTOESTROGENES    | Absorption variable d'une patiente à l'autre |
| IRS et IRNA        | Antidépresseur, ES digestifs                 |
| ACTHEANE           | Homéopathie                                  |
| SERELYS            | Dérivé du polen                              |
| YOGA               |                                              |
| ACUPUNCTURE        |                                              |
| Progestérone seule | Si CI E2                                     |

Alternatives au THM

CI si K sein ++

Effet placebo reconnu dans les études, efficacité 40-60 %  
S'estompent à 3 mois





| Treatment       | Oral Dose            | Evidence of Benefit | Outcome†                                                                                                                                         | Side Effects‡                                                                                                                                                                               |
|-----------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressants |                      |                     |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                             |
| SSRIs           |                      |                     |                                                                                                                                                  | Extensive list of side effects <sup>37¶</sup>                                                                                                                                               |
| Citalopram      | 30 mg                | No                  | No benefit over placebo <sup>33</sup>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| Fluoxetine      | 20 mg                | Mixed               | Improvement of 24% over placebo among breast cancer survivors <sup>34</sup>                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
|                 | 30 mg                |                     | No benefit among women without breast cancer <sup>33</sup>                                                                                       |                                                                                                                                                                                             |
| Paroxetine      | 10 to 20 mg          | Yes                 | Improvement of 30% over placebo among breast cancer survivors <sup>35</sup>                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
|                 | 12.5 to 25 mg CR     |                     | Improvement of 25% over placebo among women without breast cancer <sup>35</sup>                                                                  |                                                                                                                                                                                             |
| Sertraline      |                      | No                  | No benefit over placebo among breast cancer survivors <sup>35</sup>                                                                              |                                                                                                                                                                                             |
| SNRIs           |                      |                     |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                             |
| Venlafaxine     | 75 or 150 mg         | Mixed               | Improvement of 34% over placebo among breast cancer survivors <sup>39</sup>                                                                      | Same side effects as for SSRIs, but minimal effect on cytochrome P-450 enzymes (only slightly inhibits conversion of tamoxifen to active metabolites) <sup>41</sup> ; possible hypertension |
|                 | 75 mg ER             |                     | No benefit over placebo among women without breast cancer <sup>40</sup>                                                                          |                                                                                                                                                                                             |
| Gabapentin      | 300 mg 3 times daily | Yes                 | Improvement of 31% over placebo among breast cancer survivors <sup>42</sup> and 23% over placebo among women without breast cancer <sup>43</sup> | Nausea, vomiting, somnolence, dizziness, rash, ataxia, fatigue, and leukopenia                                                                                                              |

Alternatives au THM



## Alternatives au THM

| Agent                                              | Number of studies in meta-analysis | Duration of treatment                 | Mean difference in number of hot flushes per day*                         |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Oral 17- $\beta$ -oestradiol and progestagen       | 5                                  | 12 to 24 weeks                        | -16.8 (-23.4 to -10.2) <sup>†</sup>                                       |
| Transdermal 17- $\beta$ -oestradiol                | 6                                  | 11 to 12 weeks                        | -22.4 (-35.9 to -10.4) <sup>†</sup>                                       |
| 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<br>8 weeks                    | -0.95 (-1.44 to -0.47)<br>-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<br>6 months<br>12 months | -1.15 (-2.33 to 0.03)<br>-0.97 (-1.82 to -0.12)<br>-1.22 (-2.02 to -0.42) |

\* Compared with control. <sup>†</sup>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<sup>7,14</sup>



## CONCLUSIONS

- Risque de cancer du sein majoré en cas
  - De mastopathie fibrokystiques, surtout si atypie ++
  - De mastodynies
- Pas de THM en cas d'atypie sur une biopsie
- Alternatives au THM nombreuses, et efficaces !



# Cas clinique 3



- Madame J, 52 ans vient vous voir pour la première fois. Elle n'a pas vu de médecin depuis 4 ans.
- Elle est ménopausée depuis deux ans et demi, et vous demande quels sont les bilans à réaliser.
- Elle n'a pas d'antécédent personnel particulier. Elle est G2P2, n'a pas allaité ses enfants.
- Elle souffre de bouffées de chaleur, a pris 7 kilos.
- Sa TA est normale, le reste de l'examen aussi.

Quels sont les examens à prescrire?

1. Mammographie de dépistage
2. Un test HPV
3. Dosages des gonadotrophines
4. TSH
5. Bilan glucido lipidique
6. Echographie pelvienne



- Madame J, 52 ans vient vous voir pour la première fois. Elle n'a pas vu de médecin depuis 4 ans.
- Elle est ménopausée depuis deux ans et demi, et vous demande quels sont les bilans à réaliser.
- Elle n'a pas d'antécédent personnel particulier. Elle est G2P2, n'a pas allaité ses enfants.
- Elle souffre de bouffées de chaleur, a pris 7 kilos.
- Sa TA est normale, le reste de l'examen aussi.

Quels sont les examens à prescrire?

1. Mammographie de dépistage
2. Un test HPV
3. Dosages des gonadotrophines
4. TSH
5. Bilan glucido lipidique
6. Echographie pelvienne



- La mammographie est normale
- Test HPV également
- Son bilan glucido lipidique est normal
- La TSH est à 7 mUI/L
- Vous avez complété le bilan : T4 et T3 normales , Ac anti TPO + Ac anti TG -

Quel est votre diagnostic ?

1. Hypothyroïdie
2. Hyperthyroïdie
3. Hypothyroïdie fruste
4. Hyperthyroïdie fruste



- La mammographie est normale
- Le test HPV également
- Son bilan glucido lipidique est normal
- La TSH est à 7 mUI/L .
- Vous avez complété le bilan : T4 et T3 normales , Ac anti TPO + Ac anti TG -

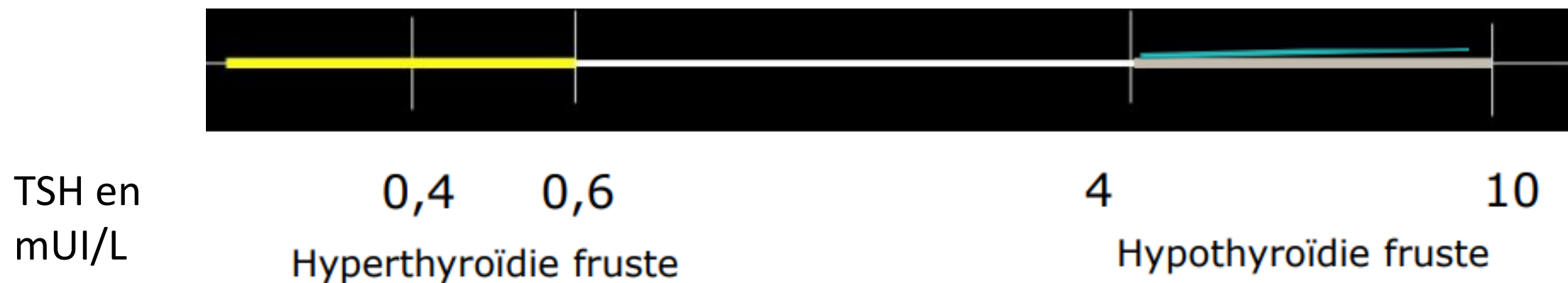
Quel est votre diagnostic ?

- Hypothyroïdie auto immune
- Hyperthyroïdie auto immune
- Hypothyroïdie fruste
- Hyperthyroïdie fruste





## Rappel dysthyroïdie



Hormones périphériques FT3 FT4 normales  
Confirmées à plusieurs reprises  
Normalisation dans 30 à 50 %



A la palpation, vous sentez un nodule thyroïdien, qui sera confirmé par une échographie thyroïdienne.  
Le nodule mesure 5 mm , classé EU-THIRADS 3.

Quelle est votre conduite à tenir :

1. Vous rassurez Madame J
2. Vous traitez Madame J avec de la L thyroxine
3. Vous demandez une cytoponction du nodule thyroïdien



A la palpation, vous sentez un nodule thyroïdien, qui sera confirmé par une échographie thyroïdienne.

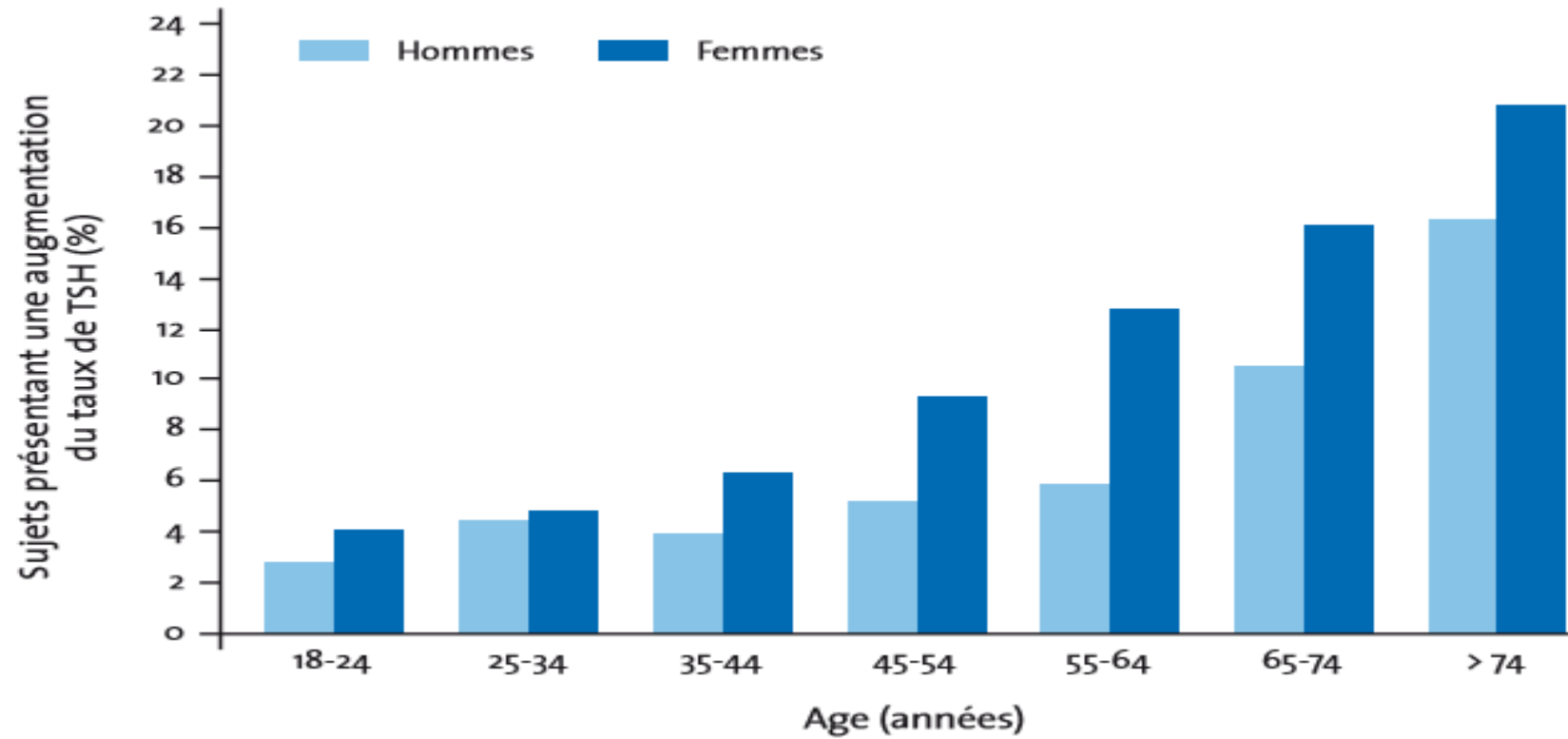
Le nodule mesure 5 mm , classé EU-THIRADS 3.

Quelle est votre conduite à tenir :

1. Vous rassurez Madame J
2. Vous traitez Madame J avec de la L thyroxine
3. Vous demandez une cytoponction du nodule thyroïdien



- Evolution avec l'âge
  - Augmentation du risque de nodule thyroïdien
  - Augmentation de la TSH
    - 3,6 mUI/L entre 20-29 ans
    - 4,03 mUI/l entre 50-59 ans
    - 5,9 mUI/L entre 70-79 ans



Prévalence de l'hypothyroïdie en fonction de l'âge



| Symptômes                            | Ménopause | Hypothyroïdie | Hyperthyroïdie |
|--------------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| Frilosité                            | +         | +             | -              |
| Sueurs<br>BVM                        | +         | -             | +              |
| Troubles de<br>l’humeur              | +         | +             | +              |
| Perte pilosité /<br>chute de cheveux | +         | +             | -              |
| Atrophie cutanée                     | +         | +             | -              |
| Prise de poids                       | +         | +             | -              |
| Crampes                              | +         | +             | -              |
| Troubles du<br>sommeil               | +         | +             | +              |



# Le système Européen de score EU-TIRADS

Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L – Eur Thy J 2017

| RECOMMANDATION<br>EU-TIRADS | SCORE TIRADS | SIGNIFICATION           | RISQUE DE<br>MALIGNITE VERSUS<br>HISTOLOGIE en % |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
|                             | 1            | EXAMEN NORMAL           |                                                  |
| R2                          | 2            | BENIN                   | ≈ 0                                              |
| R3                          | 3            | RISQUE FAIBLE           | 2% - 4%                                          |
| R4                          | 4            | RISQUE<br>INTERMÉDIAIRE | 6% - 17%                                         |
| R5                          | 5            | RISQUE ELEVÉ            | 26% - 87%                                        |



### Indications de la cytoponction

- STADE 5 > 10 mm
- STADE 4-5 >15 mm
- STADE 3 > 10 mm ou augmentation de taille de + de 20% ou au moins 2 mm dans deux dimensions





Finalement, la patiente a été reçue en consultation d'endocrinologie.

Sa TSH était passée à 10 mUI/L, avec des symptômes invalidants.

Elle est maintenant sous L – thyroxine 50/jour.

Elle souhaite toujours un Traitement hormonal, devant des bouffées de chaleur et troubles de la libido.

Quelle est votre attitude?

1. Vous lui stopper le traitement par L – thyroxine , le THM suffira à la soulager.
2. Vous rajoutez un THM, pour améliorer ses symptômes.
3. Vous lui expliquez que son risque cardiovasculaire est majoré, vous l'orientez vers un cardiologue.



Finalement, la patiente a été reçue en consultation d'endocrinologie.

Sa TSH était passée à 10 mUI/L, avec des symptômes invalidants.

Elle est maintenant sous Levothyrox 50/jour.

Elle souhaite toujours un Traitement hormonal, devant des bouffées de chaleur et troubles de la libido.

Quelle est votre attitude?

1. Vous lui stopper le traitement par L – thyroxine , le THM suffira à la soulager.
2. Vous rajoutez un THM, pour améliorer ses symptômes.
3. Vous lui expliquez que son risque cardiovasculaire est majoré, vous l'orientez vers un cardiologue.



## Hypothyroïdie fruste, quand traiter?

Traitement controversé

- A introduire si : âge < 65-70 ans, si SF ou TSH  $\geq 10$
- Age >70 ans : tt à considérer si SF ou risque cardiovasculaire
- PATIENTE > 70 ANS et TSH < 10 : BILAN BIOLOGIQUE TOUS LES 6 MOIS
- Pour certains auteurs : tt à introduire même si TSH entre 5 et 10 si FRCV (Insuffisance cardiaque diastolique, DT2, lipids), si goitre , si AC+, si thyroïdite



## Hypothyroïdie et risque cardio vasculaire

### Études controversées

- 2 Méta-analyses 2008
- Mortalité
- 10 études de cohorte avec suivi de 3 à 20 ans
- Risque modéré de mortalité, majoré chez les jeunes < 65 ans
- Risque majoré en cas de comorbidité associée

*Ochs Ann of Intern Medicine 2008*

*Haentjens Eur Jnal Endocrinol 2008*

- Etude randomisée double aveugle contre placebo 737 patients : pas de bénéfice

*STOTT NEJM 2017*

- Risque du sur-traitement chez les femmes ménopausées :

- Ostéoporose => TSH inversement proportionnelle à la DMO -> Effet protecteur de la TSH

*Acar et al., International Journal of Gynecology and Obstetrics 2016*



## Hypothyroïdie et THM

Estrogènes par voie orale

- Majore la TBG dose dépendante      T4T : FT4 + T4TBG
- Augmentation de 20 % de la TSHus sujet sain

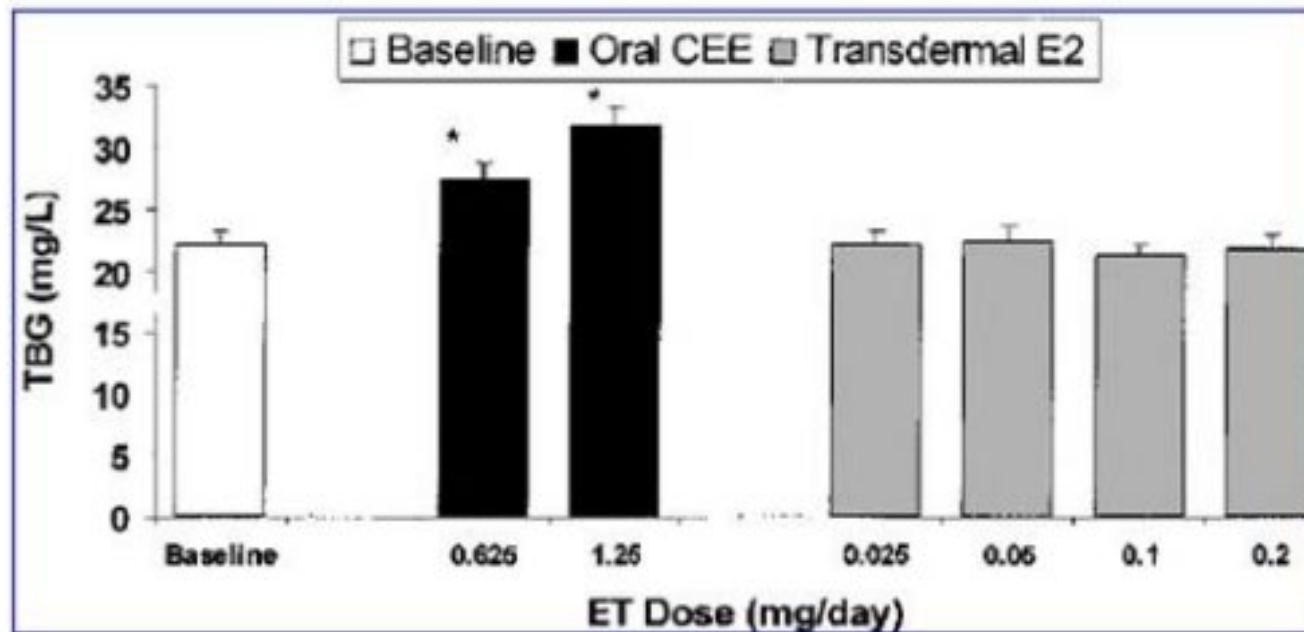


➡ dosage TSH et T4 libre à 4-6 semaines de l'initiation du THM chez femmes traitées pour dysthyroïdie



## Hypothyroïdie et THM

Estrogènes par voie transcutanée



=> Pas de modification de la TBG en cas d'utilisation d'un E2 percutané, quelle que soit la dose



## Hypothyroïdie et THM

- TTT non hormonaux : phyto-oestrogènes et isoflavones de soja chez une femme en hypothyroïdie post thyroïdectomie: diminution de l'absorption de L thyroxine
- En cas de prise différée: dosage de L-thyroxine moins important nécessaire pour atteindre les objectifs thérapeutiques

Bell et al., Endocr Parct 2001



## CONCLUSION

- Dépistage des dysthyroïdies ++ à la ménopause
- Hypothyroïdie = pathologie thyroïdienne la plus fréquente à la ménopause
- Augmentation du risque de nodule thyroïdien
- Dépister une dysthyroïdie ++ à la ménopause
- Traitement de l'hypothyroïdie fruste à discuter individuellement et en fonction de l'âge
- Le THM n'est pas contre-indiqué en cas de pathologie thyroïdienne
- Interactions THM – ttt thyroïdiens => dosage TSH à 6 semaines de l'introduction du THM si E2 par voie orale
- Ajustement thérapeutique, dissocier la prise de ttt non hormonaux et L-thyroxine





# Cas clinique 4



Madame P, 47 ans, vient vous voir en consultation pour bouffées de chaleur invalidantes altérant son sommeil , trouble de l'humeur, arthralgies.

- Elle a une chirurgie d'endométriose 6 mois auparavant avec annexectomie bilatérale, hystérectomie totale, résection des LUS. Histologie : absence d'atypie

Elle n'était pas ménopausée avant la chirurgie

Mammographie réalisée le mois précédent : ACR2 bilatérale

- ATCD médicaux : HTA bien contrôlée sous traitement

Mutation FV+/- découverte sur enquête familiale

Tabac 0

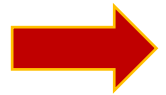
- ATCD familiaux : phlébite chez la sœur à 45 ans suite à un vol long courrier , mutation FV+/-

- ATCD gynécologiques : G2P2 : 2AVB

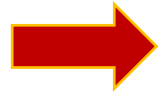


Vous vous posez la question de la prise en charge de son syndrome climatérique .....

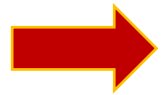
Plusieurs problématiques :



Risque veineux



Risque artériel



Endométriose



Concernant la mutation FV +/- :

1. Elle contre indique formellement l'utilisation de toute oestrogénothérapie
2. Il n'y a pas de contre indication formelle à l'utilisation d'une oestrogénothérapie par voie transcutanée



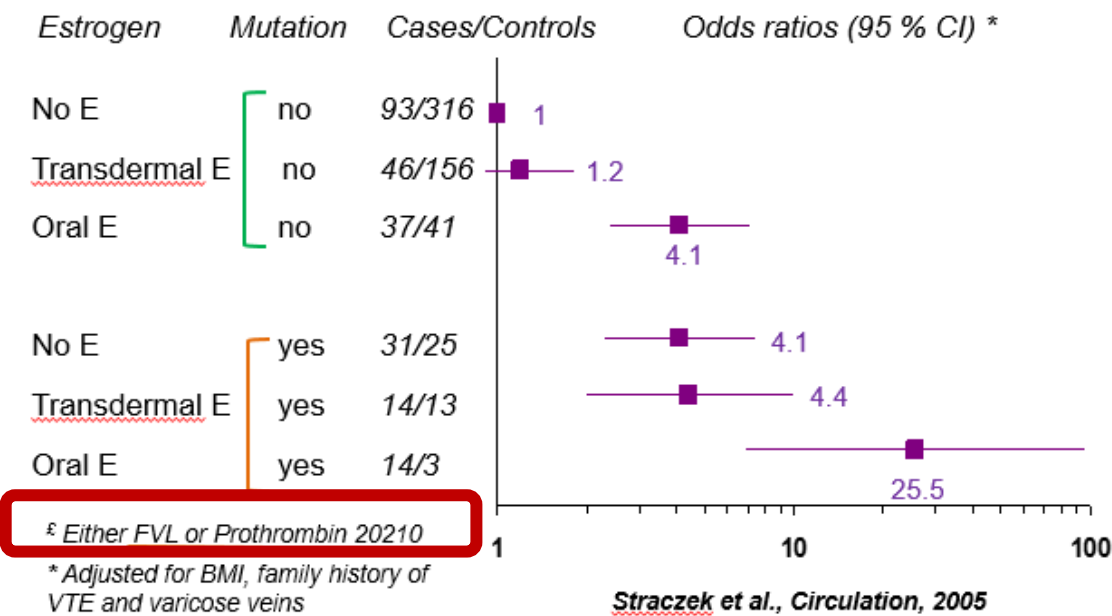
Concernant la mutation FV +/- :

1. Elle contre indique formellement l'utilisation de toute oestrogénothérapie
2. Il n'y a pas de contre indication formelle à l'utilisation d'une oestrogénothérapie par voie transcutanée



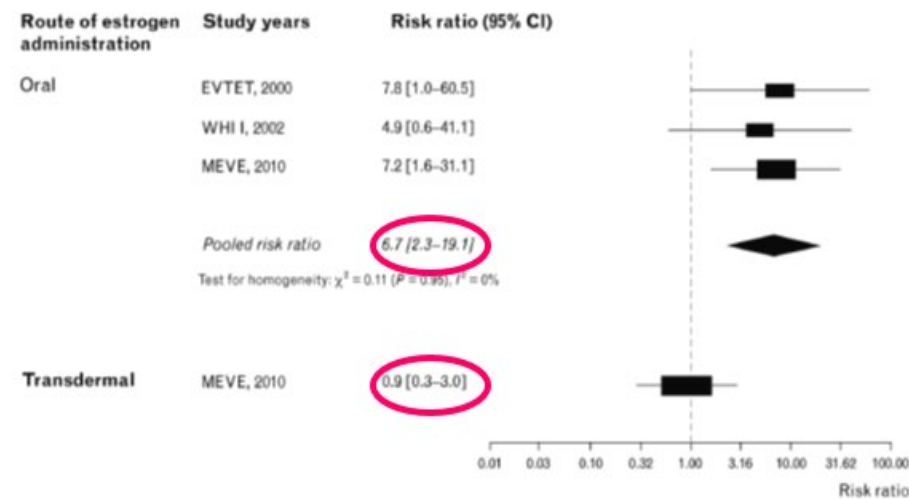
# LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

## Thrombophilies biologiques



## Risque de récidence de MTEV

### META ANALYSE



Olié, et al Current opinion Hematology 2010

- Etude MEVE :
- ✓ Cohorte rétrospective Consultation d'hémostase → Hôtel-Dieu, Paris
  - ✓ 1023 femmes recrutées entre 2000 et 2005 : Âge→ 45 -70 ans
  - ✓ 77 cas de MVTE (récidive) documentées



# Pas de contre indication formelle à l'utilisation d'un THM MAIS :

- Évaluer les autres facteurs de risque ( obésité , tabagisme, pathologies chroniques à risque, caractériser les évènements familiaux, varices ... )
- Evaluer la balance bénéfice- risque
- **Attention aux thrombophilies plus sévères et plus rares** (Déficit antithrombine, protéine C ou protéine S)  
→ pas d'évaluation par manque de puissance



Madame P a lu sur un forum que les traitements hormonaux de la ménopause sont contre indiqués chez les femmes avec HTA.

Etes vous d'accord avec elle ?

1. OUI
2. NON
3. NON sous réserve de vérifier son niveau de risque vasculaire global





Madame P a lu sur un forum que les traitements hormonaux de la ménopause sont contre indiqués chez les femmes avec HTA.

Etes vous d'accord avec elle ?

1. OUI
2. NON
3. NON sous réserve de vérifier son niveau de risque vasculaire global

**Figure 2 : Stratification spécifique du risque cardio-vasculaire artériel chez la femme (Accord professionnel)**

| Catégorie de risque à 10 ans                                                                                | Critères                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risque CV élevé à très élevé</b><br><br><i>(au moins un des éléments suivants)</i>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Maladie coronaire ou cérébro-vasculaire</li> <li>✦ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs; artériopathie des artères rénales ou des artères digestives; anévrisme de l'aorte abdominale</li> <li>✦ Fibrillation atriale</li> <li>✦ Plaque d'athérome significative documentée (sténose <math>\geq 50\%</math> )</li> <li>✦ Insuffisance rénale modérée (CKD-eDFG : 30-50 mL/min/1.73 M<sup>2</sup>) ou sévère (CKD-eDFG &lt; 30mL/min/1.73 m2); et/ou ratio albumine/créatinine urinaire &gt; 30mg/g</li> <li>✦ Diabète, avec ou sans atteinte d'organe cible</li> <li>✦ Hypercholestérolémie sévère familiale (&gt; 310 mg/dl)</li> <li>✦ HTA de grade 3 (PA <math>\geq 180/110</math> mm Hg) ou avec hypertrophie ventriculaire gauche</li> <li>✦ Risque cardio-vasculaire selon le SCORE <math>\geq 5\%</math></li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Risque CV à préciser par un avis cardio-vasculaire</b><br><br><i>(au moins un des éléments suivants)</i> | <b>Facteurs de risque majeurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ <b>Tabagisme actif ou arrêt &lt; 3 ans* +++</b></li> <li>✦ HTA grade 1 ou 2 non traitée, ou traitée et non contrôlée</li> <li>✦ Dyslipidémie traitée ou non traitée</li> <li>✦ Antécédent familial de maladie cardio-vasculaire au 1<sup>er</sup> degré &lt; 55 ans chez l'homme et &lt; 65 ans chez la femme</li> <li>✦ Antécédent familial d'AVC au 1<sup>er</sup> degré &lt; 45 ans</li> <li>✦ Obésité abdominale (circonférence abdominale <math>\geq 88</math> cm)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Autres facteurs ou situations à risque dont certains spécifiques chez la femme**</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Antécédents d'HTA de la grossesse (HTA gravidique, pré-éclampsie, HELLP syndrome) et/ou de diabète gestationnel**</li> <li>✦ <b>Migraine avec aura**</b></li> <li>✦ Syndrome métabolique</li> <li>✦ Athérosclérose infra-clinique (plaques d'athérome) de découverte fortuite non significative &lt; 50%)</li> <li>✦ Maladie systémique auto-immune</li> <li>✦ Maladie inflammatoire chronique</li> <li>✦ Sédentarité</li> <li>✦ Désadaptation cardio-vasculaire à l'effort</li> </ul> |
| <b>Risque CV faible à modéré</b>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ HTA grade 1 ou grade 2 traitée et contrôlée, sans autre facteur de risque cardio-vasculaire</li> <li>✦ Risque cardio-vasculaire selon le SCORE &lt; 5%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

\* Remarque 1 : le tabagisme est le 1<sup>er</sup> facteur de risque majeur d'accident coronaire chez la femme de moins de 55 ans

Remarque 2 : la femme est en **situation optimale de santé CV** si elle n'a **aucun facteur ou situation à risque** et une **hygiène de vie parfaite**

\*\* **FR émergents**



## Recommandations SFHTA



- **RECOMMANDATION 12**

- Chez une femme hypertendue ménopausée ayant des symptômes climatériques :
- a) Il est recommandé de discuter au cas par cas le THM avec le médecin généraliste ou le gynécologue en vérifiant l'absence de contre-indications, en particulier, cardio-vasculaires et gynécologiques (**Accord professionnel**) ;
- b) Il est recommandé de considérer les éléments suivants pour évaluer le risque cardio-vasculaire lié à l'instauration d'un THM : l'âge de la patiente (> 60 ans), l'ancienneté de la ménopause (> 10 ans), l'absence de contrôle tensionnel et un niveau de risque cardio-vasculaire élevé à très élevé (**Grade B - Classe 1**) ;



**Le bilan cardio-vasculaire complet est normal. La RCP a autorisé l'utilisation d'un THM. Quelles sont les thérapeutiques que vous pouvez proposer en première intention dans ce contexte clinique ?**

1. Progestérone naturelle 100mg/jour
2. Estradiol transdermique + Progestérone
3. Estradiol orale + Progestérone
4. Estradiol transdermique + acétate de chlormadinone
5. Estradiol par voie transdermique seule

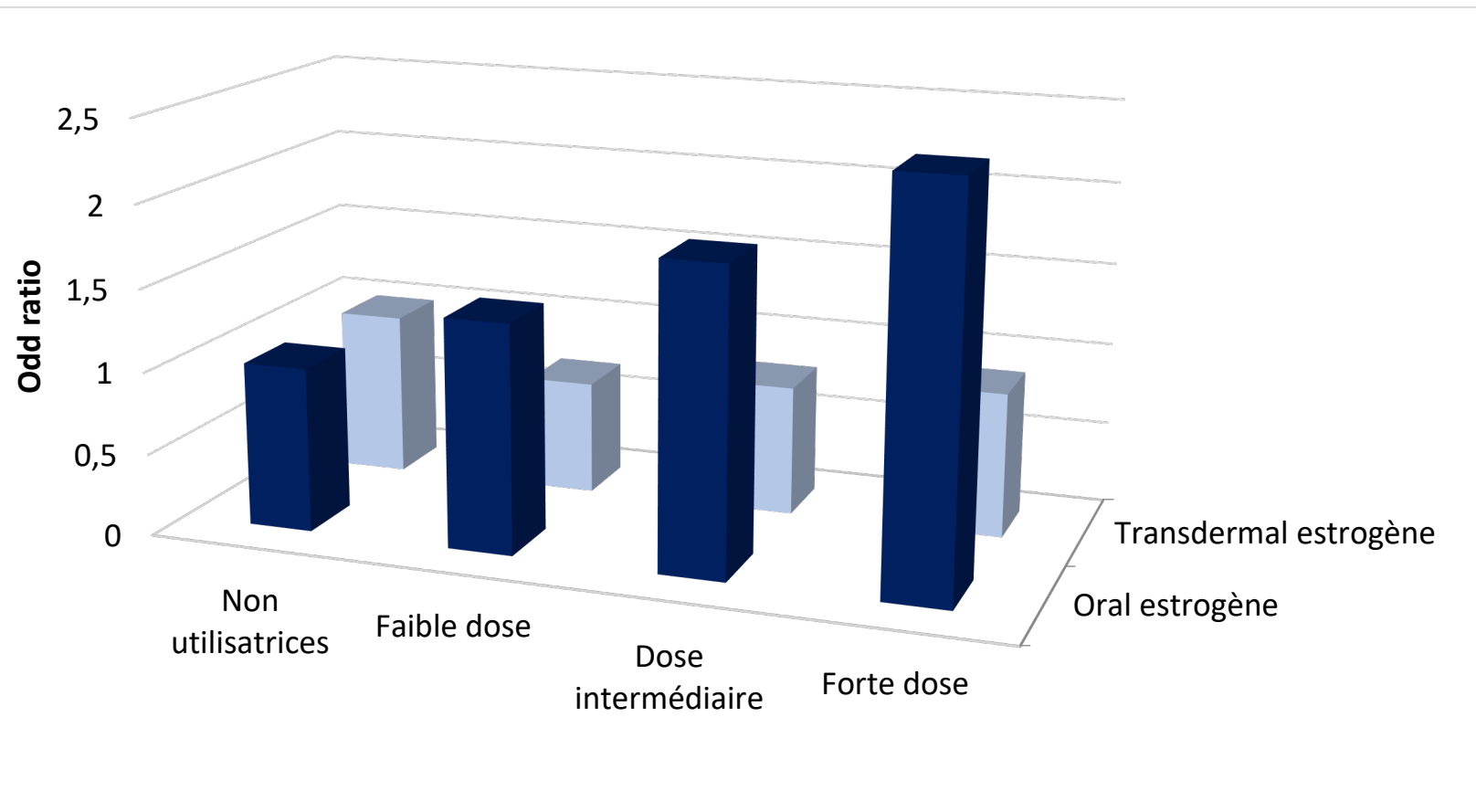


**Le bilan cardio-vasculaire complet est normal. La RCP a autorisé l'utilisation d'un THM. Quelles sont les thérapeutiques que vous pouvez proposer en première intention dans ce contexte clinique ?**

1. Progestérone naturelle 100mg/jour
2. Estradiol transdermique + Progestérone
3. Estradiol orale + Progestérone
4. Estradiol transdermique + acétate de chlormadinone
5. Estradiol par voie transdermique seule (on y reviendra plus loin.... )



### THM-voie d'administration – doses et AVC



#### Faible dose :

$\leq 1$  mg par voie orale

$< 50\mu$  par voie transdermique

#### Dose intermédiaire

1,5 mg par voie orale

50 $\mu$ g par voie transdermique

#### Forte dose

$\geq 2$  mg par voie orale

$> 50\mu$ g par voie transdermique



**Si votre patiente avait été ménopausée depuis plus de 10 ans avec des bouffées de chaleur identiques et persistantes, quelle aurait été votre attitude?**

1. Prescription d'un THM
2. THM autorisé après évaluation de son niveau de risque vasculaire
3. Contre-indication du THM



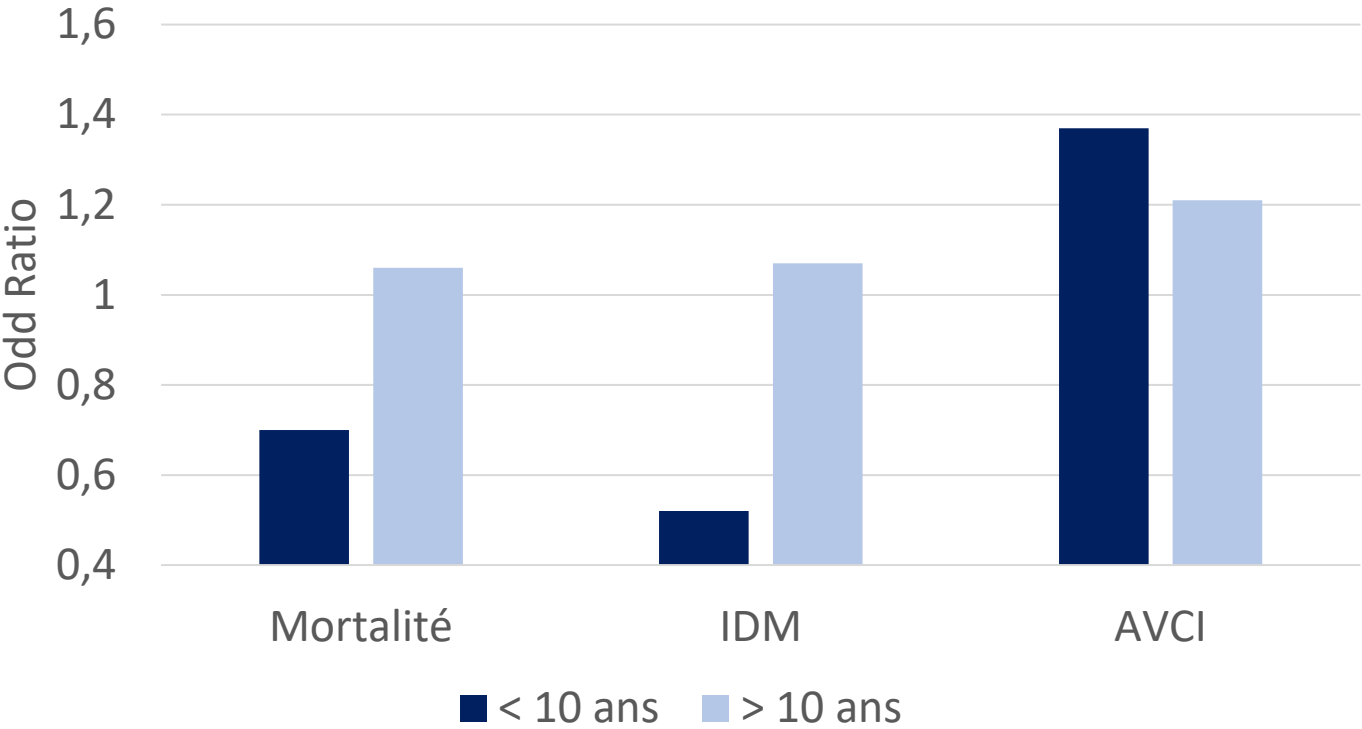
**Si votre patiente avait été ménopausée depuis plus de 10 ans avec des bouffées de chaleur identiques et persistantes, quelle aurait été votre attitude?**

1. Prescription d'un THM
2. THM autorisé après évaluation de son niveau de risque vasculaire
3. Contre-indication du THM





# Impact de la fenêtre d'intervention sur le risque cardiovasculaire





## Recommandations SFHTA



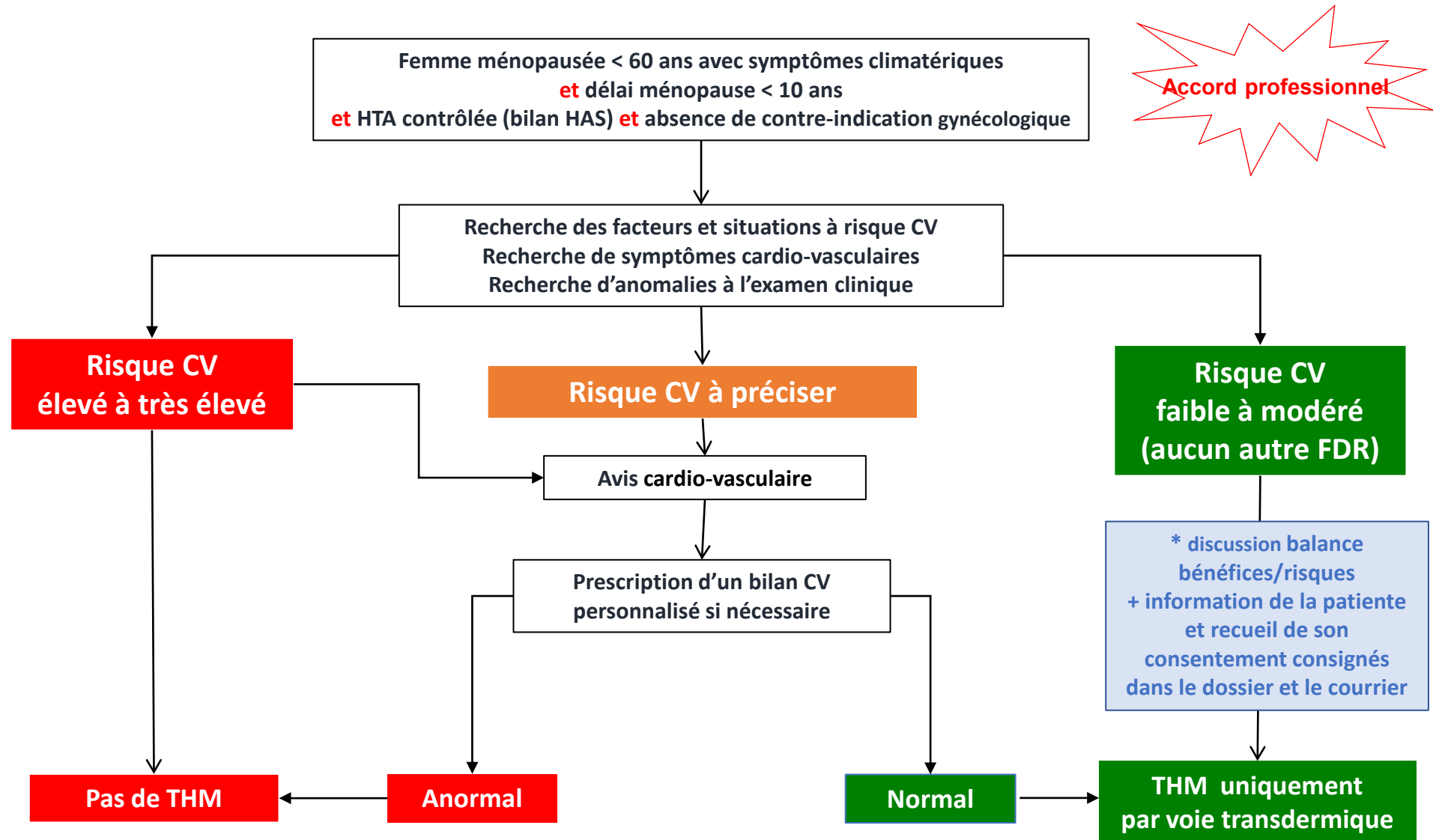
- **RECOMMANDATION 12**

- Chez une femme hypertendue ménopausée ayant des symptômes climatiques :
- a) Il est recommandé de discuter au cas par cas le THM avec le médecin généraliste ou le gynécologue en vérifiant l'absence de contre-indications, en particulier, cardio-vasculaires et gynécologiques (**Accord professionnel**) ;
- b) Il est recommandé de considérer les éléments suivants pour évaluer le risque cardio-vasculaire lié à l'instauration d'un THM : l'âge de la patiente (> 60 ans), l'ancienneté de la ménopause (> 10 ans), l'absence de contrôle tensionnel et un niveau de risque cardio-vasculaire élevé à très élevé (**Grade B - Classe 1**) ;

Figure 3 :

Algorithme d'aide à la prescription du traitement hormonal de ménopause (THM)

chez la femme hypertendue avec symptômes climatiques, selon la catégorie de risque cardio-vasculaire (CV)



← Organisation d'un parcours de soins cardio-gynécologique // optimisation de l'hygiène de vie →



.... Et l'endométriose ?



Advanced Access publication on May 11, 2017 doi:10.1093/humupd/dmx011

human  
reproduction  
update

## The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review

L.C. Gemmell<sup>1</sup>, K.E. Webster<sup>2</sup>, S. Kirtley<sup>3</sup>, K. Vincent<sup>2</sup>,  
K.T. Zondervan<sup>2,4</sup>, and C.M. Becker<sup>2,\*</sup>

| Quality assessment                     |                     |                           |               |              |                             |                      | No of patients |              | Effect                               | Evidence quality |
|----------------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------|--------------|-----------------------------|----------------------|----------------|--------------|--------------------------------------|------------------|
| Studies                                | Study design        | Risk of bias              | Inconsistency | Indirectness | Imprecision                 | Other considerations | Intervention   | Control      | Relative (95% CI)                    |                  |
| Comparison of HRT with no HRT          |                     |                           |               |              |                             |                      | HRT            | No treatment |                                      |                  |
| Matorras <i>et al.</i> (2002)          | Randomized trial    | Serious <sup>a</sup>      | Not serious   | Not serious  | Very serious <sup>b</sup>   | None                 | 4/115 (3.5%)   | 0/57 (0.0%)  | RR 4.50 (0.25 to 82.17) <sup>c</sup> | ⊕○○○<br>VERY LOW |
| Rattanaichayanont <i>et al.</i> (2003) | Observational study | Very serious <sup>d</sup> | Not serious   | Not serious  | Very serious <sup>b</sup>   | None                 | 4/90 (4.4%)    | 0/17 (0.0%)  | RR 1.78 (0.10 to 31.64) <sup>c</sup> | ⊕○○○<br>VERY LOW |
| Acien <i>et al.</i> (2013)             | Observational study | Serious <sup>e</sup>      | Not serious   | Not serious  | Not applicable <sup>f</sup> | None                 | 0/11 (0%)      | 0/8 (0%)     | Not calculable <sup>g</sup>          | ⊕○○○<br>VERY LOW |

*Facteurs de risque de récurrence : conservation utérine et résidu endométriosique > 3cm*

- En cas d'Hystérectomie totale non conservatrice, le faible taux de récurrence de l'endométriose autorise la prescription d'un THS
- Chez les patientes ayant des résidus endométriosiques après chirurgie, le THS doit être évité



Human Reproduction Update, Vol.23, No.4 pp. 481–500, 2017

Advanced Access publication on May 11, 2017 doi:10.1093/humupd/dmx011

human  
reproduction  
update

## The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review

L.C. Gemmell<sup>1</sup>, K.E. Webster<sup>2</sup>, S. Kirtley<sup>3</sup>, K. Vincent<sup>2</sup>,  
K.T. Zondervan<sup>2,4</sup>, and C.M. Becker<sup>2,\*</sup>

### Comparison of HRT with tibolone

Fedele et al. (1999)

Randomized  
trial

Serious<sup>1</sup>

Not serious

Not serious

Very serious<sup>b</sup>

None

HRT

4/10 (40.0%)

Tibolone

1/11 (9.1%)

RR 4.40  
(0.59 to 33.07)<sup>c</sup>

⊕○○○  
VERY LOW

### Comparison of oestrogen-only HRT with combined HRT

Rattanaichayanont  
et al. (2003)

Observational  
study

Very  
serious<sup>d</sup>

Not serious

Not serious

Very serious<sup>b</sup>

None

Oestrogen-  
only HRT

4/50 (8.0%)

Combined HRT  
(continuous and cyclical)

0/40 (0.0%)

RR 7.24  
(0.40 to 130.54)<sup>c</sup>

⊕○○○  
VERY LOW

➤ En cas de prescription d'un THS, privilégier un traitement combiné ou un traitement par Tibolone

### Tibolone

- Stéroïde de synthèse à effet estrogénique, progestatif et androgénique
- Dose efficace: 2,5mg/jour
- AMM pour prise en charge des symptômes de la carence estrogénique
- Pas de risque augmenté de cancer utérus ni TVP vs placebo mais !! risque d'AVC et cancer du sein



## BENEFICES :

Syndrôme climatérique invalidant



## RISQUES :

Risques classiques du THM

Risques de réactivation de l'endométriose

- Estrogen-based hormone therapy is required in women with premature or early menopause until the average age of the natural menopause and should be considered in older women with severe climacteric symptoms.



- Suivi nécessaire
- Petites doses d'estradiol + progestérone naturelle
- En cas de réapparition des douleurs , arrêt du THM et investigations nécessaires



# Cas clinique 5





Madame Z, que vous connaissez bien, vient à sa consultation annuelle.  
Elle a 70 ans, a été ménopausée à l'âge de 50 ans, avait pris un THM pendant 5 ans.  
Son suivi est à jour.  
Sa TA est normale, son IMC est de 17 k/m<sup>2</sup>. Elle a perdu 8 kilos.

Elle se plaint de sueurs nocturnes et de Bouffées de chaleurs pluriquotidiennes.

Quelle est votre attitude ?

1. Vous refaites un bilan cardio vasculaire pour discuter la réintroduction du THM
2. Vous réintroduisez un THM
3. Vous prescrivez une radio de thorax
4. Vous prescrivez un bilan général complet



Madame Z, que vous connaissez bien, vient à sa consultation annuelle.  
Elle a 70 ans, a été ménopausée à l'âge de 50 ans, avait pris un THM pendant 5 ans.  
Son suivi est à jour.  
Sa TA est normale, son IMC est de 17 k/m<sup>2</sup>. Elle a perdu 8 kilos.

Elle se plaint de sueurs nocturnes et de Bouffées de chaleurs pluriquotidiennes.

Quelle est votre attitude ?

1. Vous refaites un bilan cardio vasculaire pour discuter la réintroduction du THM
2. Vous réintroduisez un THM
3. Vous prescrivez une radio de thorax
4. Vous prescrivez un bilan général complet

**ATTENTION : BDC ATYPIQUES !!**



## Les situations cliniques suivantes peuvent faire évoquer des BVM « atypiques » :

- ➔ BVM ne cédant pas avec l'utilisation d'un THM adapté (observance et bonne utilisation);
- ➔ BVM apparaissant ou réapparaissant à distance de la ménopause ;
- ➔ Modifications des BVM habituelles ;
- ➔ BVM associées à d'autres signes fonctionnels: céphalées, palpitations, malaises, diarrhées, poussées hypertensives.

**Il n'y a pas de consensus sur la définition des BVM atypiques**



***Les femmes ménopausées, RPC CNGOF et GEMVI 2021***

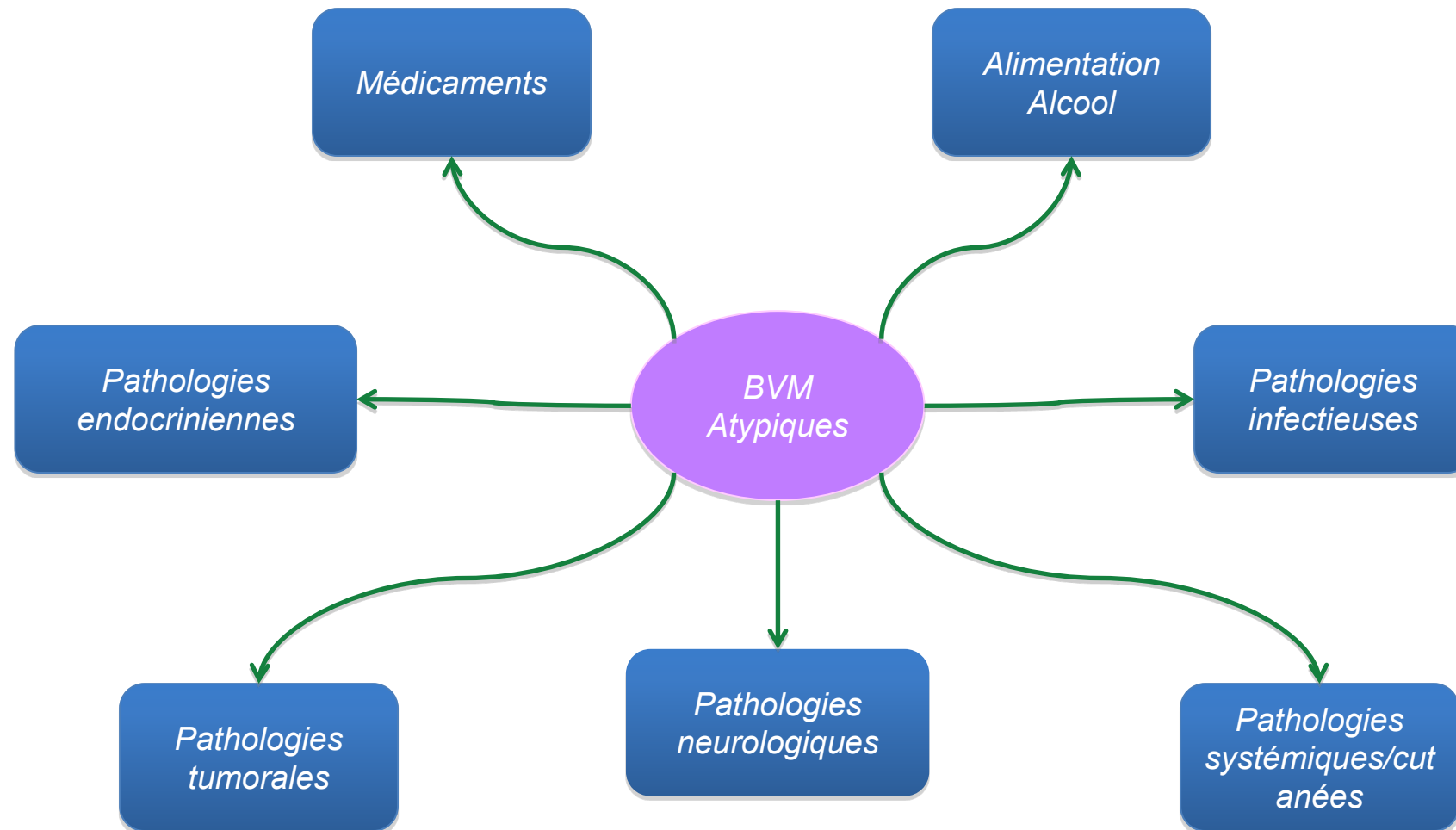


### L'interrogatoire a pour but de:

- **Préciser la sémiologie des BVM:** fréquence, horaire, durée, intensité, existence d'un éventuel facteur déclenchant
- **Rechercher l'existence de signes associés :** céphalées, flush, palpitations, malaises, diarrhées, poussée hypertensive

### L'examen clinique a pour but d'éliminer:

- une fièvre,
- une hypertension artérielle
- des palpitations
- une altération de l'état général
- Une anomalie de l'examen :
  - ✓ pulmonaire,
  - ✓ abdominal,
  - ✓ thyroïdien,
  - ✓ cutané,
  - ✓ neurologique,
  - ✓ aires ganglionnaires





*(non validé en pratique clinique)*

| En 1 <sup>ère</sup> intention:                                                                                          | En 2 <sup>ème</sup> intention et/ou en fonction des points d'appel clinique et du bilan de 1 <sup>ère</sup> intention:         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NFS, VS, CRP, LDH                                                                                                       | Dosage d'IGF1, cortisol libre urinaire                                                                                         |
| Electrophorèse des protéines plasmatiques                                                                               | HGPO sur glycémie, insulïnémie et GH**                                                                                         |
| Bilan thyroïdien : TSH, thyrocalcitonine                                                                                | Marqueurs de tumeur carcinoïde (5-HIAA urinaire, Sérotonine plasmatique, VIP)                                                  |
| PTH, calcémie, albuminémie                                                                                              | Quantiféron                                                                                                                    |
| Métanéphrines libres plasmatiques +/- complété par un dosage des métanéphrines urinaires sur 24h* et de Chromogranine A | Dosage de tryptase, d'histamine urinaire des 24h+/- biopsies cutanées ou osseuses<br><br>TDM thoraco-abdomino-pelvien ou ciblé |
| Glycémie et insulïnémie à jeûn et post-prandiale,<br><br>+/- Radiographie de thorax                                     | Consultation spécialisée en neurologie ou dermatologie en fonction d'un point d'appel                                          |

\* conditions de recueil : recueil des urines sur 24h dans un bocal sur 20mL d'acide chlorhydrique 6N selon le protocole suivant : jeter les premières urines du matin, recueillir les urines toute la journée et toute la nuit et garder les premières urines du 2ème jour. Bien vérifier à l'anamnèse les éventuelles interférences alimentaires et médicamenteuses susceptibles de modifier les dosages.

\*\* conditions de recueil : mesure de la glycémie et de l'insulïnémie à jeûn, puis après absorption de 75g de glucose, mesures à t30, t60, t90 et t120 minutes.



## Liste des médicaments fréquemment utilisés potentiellement pourvoyeurs de BVM

**Antiémétiques : metoclopramide, alizapride**

**Antibiotiques : Vancomycine, rifampicine, metronidazole**

**Antimigraineux: Calcitonin gene-related peptide**

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

**Brimonidine**

**Catécholamines**

**Chimiothérapie: cyclosporine, doxorubicine, dacarbazine, cisplatine, mitramycine,  $\alpha 2$ inteféron**

**Disulfiram**

**Glucocorticoïdes de synthèse : voie orale, intra-articulaire, épidurale**

**Inhibiteurs calciques (nifedipine, verapamil, diltiazem)**

**Inhibiteurs de la pompe à protons : Omeprazole**

**Morphine et autres opiacés**

**Pilocarpine**

**Thérapeutiques hormonales : SERMs (Tamoxifène, Raloxifène), leuprolide, acétate de cyprotérone, inhibiteur de l'aromatase, bromocriptine**

**Vasodilatateurs : Acide nicotinique, Nitroglycérine, prostaglandines)**



# Merci pour votre attention !



Pour en savoir plus ..