

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2002
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

La pérимénopause : le schéma de freinage-substitution

C. JAMIN*
(Paris)

Si les publications internationales abondent sur tous les aspects de la ménopause, il en existe nettement moins sur le chapitre de la pérимénopause. Il s'agit pourtant d'une période intéressante sur le plan de la physiopathologie, difficile à vivre du fait d'une riche symptomatologie pour les patientes, et de prise en charge thérapeutique délicate.

L'Organisation Mondiale de la Santé définit la pérимénopause comme la période précédant la ménopause lorsque apparaissent des signes cliniques ou biologiques annonçant la ménopause, et se poursuivant un an au-delà de l'arrêt des menstruations. Cette définition est très imprécise à plus d'un titre.

Pour la borne basse, si au plan clinique il est maintenant clair que le premier signe clinique de la pérимénopause est l'apparition de troubles du cycle, il n'en est pas de même pour la définition biologique. Le raccourcissement des cycles qui précède son irrégularité débute tôt dans la vie ovarienne (dès 30 ans) et est le témoin du vieillissement ovarien. L'irrégularité menstruelle survient à un âge variable suivant les femmes, en

* Sce de Gynécol Obstet (Pr Madelenat)
Hôpital Bichat – 75877 PARIS CEDEX 18

moyenne vers 45 ans. Il s'agit du seul signe clinique corrélé à la biologie, en l'occurrence l'élévation de la FSH. La modification du volume des règles n'est pas, le plus souvent, un signe de péri-ménopause. Les modifications biologiques annonçant l'entrée dans la péri-ménopause surviennent alors même que la femme est encore régulièrement réglée. Au fur et à mesure que la connaissance biologique progresse, l'âge de début biologique de la péri-ménopause décroît. Aujourd'hui cet âge se situe à 38 ans.

Si le nombre de follicules dans les ovaires est de 12 millions à la douzième semaine de la vie intra-utérine, il n'est plus que de 1 million le jour de la naissance et de 400 000 lors de la puberté. Il continue à décroître avec le temps pour atteindre le chiffre de 35 000 à 38 ans. Le mécanisme responsable de cette décroissance reste mystérieux : on parle aujourd'hui d'apoptose, mort cellulaire programmée. Les systèmes influençant cette apoptose sont mal connus, on a évoqué des phénomènes immunologiques et génétiques avec une possible régulation par la FSH et l'œstradiol. Il semble qu'à 38 ans apparaisse une résistance du follicule à la FSH d'origine génomique. La réponse folliculaire à la FSH diminue avec libération moindre d'inhibine B. Il y a alors élévation de la FSH, responsable d'une accélération de la décroissance folliculaire. L'autre explication, non exclusive, est que la baisse de l'inhibine B soit secondaire à la diminution du stock folliculaire. Cette explication ne rendrait pas compte de la baisse de fécondabilité, en particulier après stimulation de l'ovulation. En effet les ovules sont moins fécondables donc altérés. La ménopause s'installe lorsqu'il n'existe plus qu'en moyenne 1000 follicules dans les ovaires. La vitesse de décroissance folliculaire est indépendante de la consommation : ainsi ni le nombre de grossesses, ni la prise de contraceptifs oraux, ni de longues périodes d'aménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire ne ralentissent la vitesse de perte folliculaire. L'âge de 38 ans est notons-le aussi l'âge de l'accélération de la baisse de la fertilité.

Pour la borne haute, le diagnostic de ménopause ne peut être posé qu'en l'absence de possibilité de reprise du fonctionnement ovarien. Les 1000 follicules persistant lors de l'installation de la ménopause sont susceptibles de bénéficier, pour des raisons mystérieuses, de reprise de fonctionnement, d'où la nécessité d'attendre un an pour affirmer la ménopause à 50 ans. Plus la femme est jeune, plus ce délai nécessaire à l'affirmation de la ménopause doit être revu à la hausse. Dans les cas extrêmes, représentés par les ménopauses précoces spontanées ou iatro-

gènes, des reprises de fonctionnement ovarien avec même parfois survenue d'une grossesse ont été décrites plusieurs dizaines d'années après la ménopause. Il s'agit cependant de cas très particuliers probablement fort éloignés de ce qui a été décrit précédemment.

MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DE LA PÉRIMÉNOPAUSE (1, 7)

Lorsque l'on étudie les femmes de plus de 40 ans encore normalement réglées et que l'on compare leurs taux hormonaux à ceux de femmes plus jeunes, on constate que, tant lors des phases folliculaires que lutéales, il n'existe pas ou très peu de différence. Les taux de FSH, LH, œstradiol et progestérone sont superposables dans les deux groupes. Il faut noter en particulier qu'il n'existe pas d'insuffisance lutéale relative ou fonctionnelle, comme cela est encore fréquemment mentionné. Cette normalité de la production de progestérone *in vivo* contraste avec ce qui est observé *in vitro*. En culture, les cellules lutéales larges, responsables de la production de peptides et de la sécrétion de base de progestérone, diminuent leur production de l'une et l'autre avec l'âge. Les premières anomalies hormonales chez les femmes de plus de 40 ans normalement réglées se situent lors de la phase lutéo-folliculaire plus ou moins trois jours autour de J0, premier jour des règles. Il y a à cette phase du cycle baisse du taux circulant d'inhibine B, et élévation secondaire du taux de FSH. Cette élévation du taux de FSH en début de cycle est responsable dans un deuxième temps d'une élévation de l'œstradiolémie en tout début de cycle, d'un pic ovulatoire d'œstradiol plus précoce et plus intense avec une petite baisse du taux d'œstradiol en phase lutéale. Avec le temps, il semble que cette hypo-œstrogénie de fin de cycle s'accroisse alors qu'apparaissent des cycles anovulatoires responsables d'une insuffisance lutéale absolue vraie.

SIGNES CLINIQUES DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

Ces signes découlent de la description physiopathologique expliquée précédemment :

– l'hypertonie de l'axe hypothalamo-hypo-ovarien, en rapport avec la baisse de la production d'inhibine B par résistance et appauvrissement folliculaire, a pour conséquence, via une élévation de la FSH, une accélération de la maturation folliculaire qui provoque un raccourcissement des cycles par diminution de la durée de la phase folliculaire. Il y a aussi fréquemment des signes d'hyperœstrogénie prédominant en fin de cycle avec mastodynie, ballonnement abdomino-pelvien, nervosité, angoisse, prise de poids, rétention hydrosodée. Au plan histologique, l'apparition ou l'aggravation d'une mastopathie bénigne est classique, de même qu'une hyperplasie de l'endomètre avec méno-métrorragies ;

– l'anovulation entraîne une insuffisance lutéale responsable de troubles du cycle avec alternance de cycles longs et courts. Il y a, là encore, risque d'hyperplasie de l'endomètre ;

– l'hypo-œstrogénie qui s'installe avec le temps se manifeste par des bouffées de chaleur qui touchent près de 40 % des femmes de 40 ans ; le plus souvent elles n'en sont pas conscientes, alors même que leurs cycles sont encore réguliers. Ces bouffées de chaleur à prédominance nocturne qui réveillent la femme plusieurs fois dans la nuit peuvent être responsables d'insomnies souvent non rattachées à leur cause. Sur un terrain prédisposé, cette hypo-œstrogénie entraîne des troubles de l'humeur sur un mode de « déprime » plus ou moins accentuée, prédominant en phase lutéo-folliculaire (syndrome de J-1) sans que l'on puisse parler de dépression vraie. Au plan biologique cette hypo-œstrogénie s'accompagne d'une élévation du cholestérol total et du LDL cholestérol, sans modification du HDL cholestérol ni des triglycérides. Il y a aussi élévation du fibrinogène et du facteur VII qui sont de bons marqueurs du risque artériel naissant. Les chiffres atteints sont intermédiaires entre ceux observés chez la femme jeune et la femme ménopausée. Il existe aussi à cette période d'hypo-œstrogénie relative une perte osseuse nette, bien qu'inférieure à celle observée en post-ménopause immédiate. Cette perte osseuse, pouvant durer des années, peut être extrêmement délétère chez une femme au capital osseux déficient.

Ces trois manifestations cliniques : hyperœstrogénie, insuffisance lutéale, hypo-œstrogénie, bien que suivant logiquement cet ordre chronologique, sont en réalité très intriquées, l'une d'entre elles pouvant, provisoirement ou non, très nettement prendre le pas sur les autres.

DIAGNOSTIC DE PÉRIMÉNOPAUSE

Les anomalies hormonales décrites précédemment sont extrêmement variables d'un cycle à l'autre. Les dosages hormonaux ne sont d'aucune utilité, le diagnostic est clinique.

Ce n'est que devant un désir de grossesse non satisfait que le dosage de FSH au troisième jour du cycle pourra révéler une périménopause *incipiens*. Ce dosage doit être systématique lors de tout bilan de stérilité quel que soit l'âge et avant toute tentative thérapeutique : il n'est pas rare en effet de découvrir même, chez des femmes jeunes hypofertiles, une FSH élevée alors même que les cycles sont réguliers. Un dosage d'œstradiol élevé au troisième jour du cycle est un signe de mauvais pronostic, mais souvent d'interprétation délicate du fait du manque de fiabilité de cet examen en pratique quotidienne. La valeur de baisse de l'inhibine B est en cours d'évaluation. Mais, rappelons-le, ces dosages n'ont de sens que lors d'un bilan de stérilité. Dans toutes les autres situations le diagnostic est clinique.

Lorsque l'aménorrhée est installée, on a décrit, de façon arbitraire et très approximative, qu'il fallait au minimum trois tests aux progestatifs négatifs pour affirmer la ménopause. Ces tests se pratiquent en administrant 10 jours d'un progestatif, par exemple du 1^{er} au 10 de chaque mois du calendrier. Cette formule est à préférer à la classique administration du 15^e au 24^e jour du cycle : en effet les femmes sont désorientées lors des cycles sans hémorragie de privation. Tous les progestatifs peuvent être utilisés aux doses habituelles en dehors de la progestérone naturelle qui ne déclenche pas d'hémorragies de privation régulières, et des dérivés de la 19-nortestostérone qui sont susceptibles par métabolisation en œstrogènes de donner des tests faussement positifs alors même que toute sécrétion d'œstradiol a disparu.

TRAITEMENTS DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

La prise en charge thérapeutique se fera sur une analyse des symptômes en les hiérarchisant suivant la gêne engendrée, de manière à pouvoir apporter la réponse la plus adaptée. Cette hiérarchisation devra être soigneusement expliquée aux patientes en les informant que certains symptômes, non dominants, persisteront dans un premier temps mais pourront être facilement combattus s'ils devenaient gênants. Ainsi un schéma thérapeutique ne sera choisi que pour une période donnée et devra évoluer avec la symptomatologie décrite par les femmes.

Séquence progestative de dix jours par cycle

Elle vise à prendre en charge les anomalies de la longueur des cycles et l'insuffisance lutéale. Elle est proposée lorsque le signe clinique dominant est une modification de la longueur des cycles avec, sur un fond de raccourcissement des cycles, des épisodes d'espacement. Cette période peut durer des mois ou des années et avoir des manifestations variables dans le temps et d'une femme à l'autre. Ces règles plus fréquentes, outre leur caractère fastidieux, peuvent entraîner une carence martiale du fait de la perte de fer qu'elles engendrent. Cette carence martiale est aggravée par les troubles nutritionnels fréquents à cette période, les femmes se mettant, par goût ou par volonté de lutter contre une prise de poids habituelle après 40 ans, à des régimes hypo-carnés pour diminuer leur apport lipidique. Il faut insister sur le fait que la tolérance psychologique à ces anomalies de la longueur des cycles est très variable d'une femme à l'autre et que l'intervention thérapeutique, en dehors d'une carence martiale, dépendra de la gêne engendrée. À la fréquence des règles s'ajoute parfois une augmentation de leur volume, elle-même secondaire à l'insuffisance lutéale. Il se développe à bas bruit une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre pouvant aboutir à une hyperplasie endométriale dont l'évolution ultime, quelques années plus tard, serait la facilitation de l'apparition d'un cancer de l'endomètre. En plus des ménorragies, l'hyperplasie de l'endomètre pourra provoquer des métrorragies.

Le traitement découle directement de la physiopathologie des troubles observés lors de cette période d'insuffisance lutéale : une

substitution progestative. L'apport d'un traitement progestatif 10 jours par cycle, soit du 15^e au 24^e jour du cycle, soit du 1^{er} au 10 de chaque mois du calendrier, permet de ramener les cycles à une durée de 28 à 30 jours avec l'apparition d'une hémorragie de privation 3 jours environ après la fin du traitement progestatif. Ce traitement permet aussi de maintenir l'eutrophie endométriale et de prévenir l'apparition d'une hyperplasie de l'endomètre. Il a un effet bénéfique non seulement sur le rythme des menstruations mais aussi sur leur abondance. Un traitement martial doit parfois être associé lorsque la déperdition en fer a été importante. Les progestatifs à utiliser sont ceux proposés pour les tests aux progestatifs. La progestérone naturelle pourra cependant être très profitable en l'absence de syndrome œdémateux, lorsque existent anxiété et insomnie en fin de cycle.

La surveillance : lorsqu'il existe avant traitement des troubles des règles, comme des méno-métrorragies, et si l'examen clinique est normal, ils ne nécessitent pas de faire appel d'emblée à des explorations paracliniques. En revanche si ces troubles persistent après un traitement d'épreuve progestatif, correctement conduit pendant trois mois, il faut rechercher une cause organique et non plus fonctionnelle à ces saignements. Les examens à notre disposition sont la biopsie d'endomètre, l'échographie pelvienne avec un temps d'examen par voie vaginale, l'hystérocopie et l'hystérogaphie. L'ordre dans lequel ils doivent être pratiqués dépend de l'orientation clinique, en débutant par les examens les moins invasifs. Les pathologies en cause, non rares à cette période, sont : les fibromes sous muqueux, l'hyperplasie de l'endomètre, les polypes endométriaux, l'endométriose ou l'adénomyose, et plus rarement le cancer de l'endomètre.

Séquence progestative de 13 jours par cycle

Cette séquence thérapeutique est proposée lorsqu'au premier rang des manifestations cliniques se trouve une hyperœstrogénie avec en particulier une mastodynie. Celle-ci est variable en intensité et en durée suivant les cycles et peut engendrer une gêne très importante pouvant retentir sur le sommeil et la sexualité et entraver gravement la qualité de vie. Elle s'accompagne souvent d'un gonflement abdomino-pelvien désagréable s'associant parfois à une colopathie fonctionnelle et à une sensation générale de « rétention d'eau », avec en particulier lourdeur de

jambes, œdèmes des membres inférieurs et prise de poids en fin de cycle. Au plan psychologique, cette période est marquée par une grande anxiété en fin de cycle, avec souvent des troubles du caractère qui peuvent eux-mêmes être au premier plan de la plainte. Les troubles des règles ne sont pas très différents de ceux observés à la phase précédente : cycles courts, augmentation du volume des règles, méno-métrorragies. Les conséquences organiques de cette situation hormonale se trouvent au niveau des seins et de l'utérus. Les risques d'hyperplasie de l'endomètre sont importants par la conjonction du déficit progestatif et de l'hyperœstrogénie. Au niveau mammaire, si la mastodynie n'est qu'une manifestation fonctionnelle d'un excès d'œstrogènes, la mastopathie bénigne en est l'expression organique. Ainsi les conséquences cliniques de ce second état hormonal sont plus difficiles à vivre pour les femmes et nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée.

Dans les situations où prédomine l'hyperœstrogénie, même si en théorie l'apport de progestérone pourrait avoir une certaine efficacité du fait de son activité anti-œstrogène et de régulation du rythme de sécrétion de la LHRH, sur le plan pratique force est d'admettre qu'il est indispensable d'y adjoindre un effet antigonadotrope (3, 8, 9).

Les progestatifs prégnanes, norprégnanes, ont l'avantage de traiter à la fois l'insuffisance lutéale et de freiner les gonadotrophines. Si pour le traitement de l'insuffisance lutéale une administration de 10 jours est suffisante, dès que l'on cherche à traiter des manifestations d'hyperœstrogénie, il devient nécessaire d'allonger la durée d'administration et de ne jamais descendre en dessous de 13 jours.

Sur le plan pratique le traitement sera débuté le 12^e jour du cycle et se poursuivra jusqu'au 24^e jour. Lorsque la symptomatologie ne s'amende pas, il convient de débiter plus tôt dans le cycle, 11^e, 10^e et 9^e... jour du cycle, en terminant toujours le traitement le 24^e jour. Le plus souvent l'efficacité thérapeutique est trouvée pour un début entre le 10^e et le 12^e jour du cycle. Ce n'est que dans des cas très rebelles que l'on est amené à proposer un début de traitement plus tôt dans le cycle. Correctement maniée, l'utilisation d'un progestatif antigonadotrope pendant une durée de 13 jours ou davantage dans le cycle est extrêmement efficace. Seules de très importantes et exceptionnelles maladies fibro-kystiques du sein ne sont pas totalement soulagées. On peut alors faire appel aux dérivés 19-nortestostérones. Là encore, pour des raisons de

facilité, il est tout à fait possible de s'aligner sur le mois de calendrier et de prescrire le progestatif anti-gonadotrope depuis le premier du mois jusqu'au 12,13, 14 ou 15 du mois.

Il faut souligner que ces durées de traitement n'inhibent pas l'ovulation de manière suffisamment constante pour être utilisées comme contraceptif.

Séquence progestative de 20-21 jours par cycle

La déplétion folliculaire évoluant avec le temps, « l'hypertonie » hypothalamo-hypophysaire ne suffit plus à contrebalancer le déficit de production ovarien en œstrogènes. En dehors des bouffées de chaleur, les signes dominants sont psychologiques avec davantage d'abattement que d'anxiété, signes qui s'aggravent lors des règles. Ce sentiment d'incapacité à faire face à une tristesse *sine materia* est souvent rapporté par les femmes. Parfois il existe dès cette époque une baisse de la libido dont la composante hormonale, bien qu'indiscutable, est difficile à individualiser. Il est probable que la baisse de la production d'androgènes à la fois d'origine ovarienne et surrénalienne en soit la composante hormonale dominante. Enfin la plainte des femmes est très axée sur une variation de poids. Ceci n'est probablement pas dénué de fondement, même si la courbe d'évolution pondérale est peu modifiée : il existe bien une modification de la composition corporelle, avec augmentation de la masse grasse et baisse de la masse maigre ; là encore on évoque la responsabilité de la baisse des androgènes.

Le traitement logique des manifestations d'hypo-œstrogénie est la substitution par de l'œstradiol. Or ceci n'est pas possible du fait que l'ovaire, bien que déficient, continue à en produire, et ceci de façon imprévisible. Tout apport d'œstrogènes vient en addition à la sécrétion endogène et induit de façon constante des signes d'hyperœstrogénie. De plus, il est probable que l'œstradiol exogène sensibilise l'ovaire aux gonadotrophines en augmentant le nombre et l'affinité des récepteurs ovariens à la FSH et à la LH et a un effet de rétrocontrôle positif au niveau hypophysaire. Tout concourt donc à entraîner une hyperœstrogénie responsable d'un inconfort important, avec gonflement, mastodynie, nervosité et méno-métrorragies.

L'administration isolée d'un progestatif n'est pas non plus adaptée à cette période où dominent les signes d'hypo-œstrogénie.

Bien sûr ils régularisent le cycle, bien sûr ils s'opposent aux poussées d'hyperœstrogénie s'ils sont administrés suffisamment longtemps et s'ils sont antigonadotropes, mais ils ne traitent pas les signes d'hypo-œstrogénie et n'ont qu'un effet mineur sur les bouffées de chaleur. Au contraire même, ils peuvent, s'ils sont administrés de longues périodes dans le cycle, aggraver l'hypo-œstrogénie endogène en créant une hypo-œstrogénie iatrogène.

Ces constats de l'inadaptation de l'apport isolé d'œstrogènes ou de progestatifs dans cette situation de pérимénopause où existe une sécrétion endogène d'œstrogène insuffisante conduit au concept de *freinage-substitution* (2).

Pourquoi *freinage* ? L'administration d'un progestatif antigonadotrope 20 ou 21 jours sur 28 permet de freiner le fonctionnement ovarien, d'éviter les poussées d'hyperœstrogénie et d'apporter une substitution œstrogénique. Le choix du produit s'orientera vers un progestatif antigonadotrope, ayant une bonne activité anti-œstrogène, métaboliquement adapté. Ce freinage ovarien est contraceptif.

Pourquoi *substituer* ? Comme nous l'avons vu précédemment, alors même que le fonctionnement ovarien persiste, ce fonctionnement est insuffisant à ce stade pour éviter des manifestations d'hypo-œstrogénie, au premier rang desquelles les bouffées de chaleur. Bien qu'aucun travail ne vienne le confirmer ou l'infirmer, les niveaux d'œstradiol atteints lors de l'utilisation de progestatifs anti-gonadotropes sur 20 jours et plus dans le cycle font craindre une perte osseuse (démontrée lors de l'utilisation de médroxyprogestérone acétate retard). Ceci est d'autant plus à redouter qu'à cette période de la vie ovarienne la reprise de fonctionnement ovarien lors de la fenêtre thérapeutique se fait moins bien. Un apport exogène d'œstrogènes est donc très souhaitable, en association avec la prescription progestative antigonadotrope 20-21 jours sur 28.

Deux modes thérapeutiques sont utilisables : la contraception orale (CO) œstro-progestative (OP) et l'association d'un progestatif antigonadotrope à l'œstradiol (schéma de freinage-substitution).

La CO OP a longtemps été utilisée avec parcimonie chez les femmes de plus de 40 ans. Cette restriction est appliquée avec de moins en moins de rigueur depuis que les facteurs de risque cardio-vasculaires et veineux sont mieux connus et depuis la démonstration des risques coronariens moindres avec les CO OP de 3^e génération (6). Ainsi la CO OP est aujourd'hui utilisée chez

les femmes de moins de 50 ans dénuées de facteurs de risque artériel : tabagisme même mineur, antécédents familiaux de pathologie cardio-vasculaire précoce, sédentarité, morphotype androïde (avec rapport tour de taille/tour de hanches inférieur à 0,8), migraines, HTA, diabète, hypercholestérolémie à LDL, hypoHDLémie, hypertriglycéridémie, auxquels il faut peut-être ajouter l'élévation de la CRP ultra-sensible et l'IL6 (4, 5). Au plan veineux, le surpoids et des antécédents familiaux d'accidents thrombo-emboliques sont aussi à prendre en compte.

Dans tous les cas, et il sont nombreux, où l'on ne peut utiliser la CO OP, on fait appel aux progestatifs prégnanes et non-prégnanes associés à l'œstradiol.

L'examen des taux d'œstradiol circulant lors de l'administration des progestatifs antigonadotropes montre qu'en moyenne l'œstradiolémie chute au 10^e jour de l'administration du progestatif, reste basse en seconde partie de traitement pour s'élever de nouveau lors de la fenêtre thérapeutique. Il est dès lors logique de proposer de débiter l'apport d'œstradiol exogène en deuxième partie du traitement progestatif.

Sur le plan pratique, il faut toujours débiter le traitement le premier jour du cycle pour qu'il soit contraceptif, puis proposer une semaine de progestatif antigonadotrope seul, puis deux semaines de progestatif associé à l'œstradiol ; arrêt des deux traitements 7 jours.

Au fur et à mesure que l'on s'approche de la ménopause, il semble que la reprise de la fonction ovarienne lors de la semaine sans traitement se fasse plus difficilement et que puissent apparaître des bouffées de chaleur, soit lors de la semaine d'arrêt (ceci est vrai aussi sous CO OP), soit lors de la première partie du traitement progestatif. L'adaptation thérapeutique se fera en augmentant la durée du traitement œstrogénique, c'est-à-dire en le débutant plus tôt dans le cycle. Il est fréquent qu'avec le temps on soit amené à prescrire œstrogènes et progestatifs sur la même durée 20-21 jours sur 28.

Il est rare mais possible que, du fait de l'apparition d'une mastodynie, on soit amené à réduire l'apport d'œstradiol en débutant la prise plus tard dans le cycle. L'expérience clinique de ce type de traitement est excellente. Le contrôle du cycle est parfait et le poids est stable. L'effet sur les symptômes mastodynie et bouffées de chaleur est tout à fait satisfaisant. Sur le plan biologique, on retrouve l'excellente tolérance métabolique de ces progestatifs avec en plus disparition des stigmates d'hypo-œstrogénie. Cette bonne tolérance

métabolique a même été démontrée chez des femmes présentant une hyperLDLémie spontanée ou induite par les CO OP (10).

Quel œstrogène utiliser ? Le propos n'est pas ici de reprendre les avantages comparés de tel ou tel mode d'administration. Pour les molécules à utiliser, l'âge de la femme se situant le plus souvent au-delà de 45 ans, l'utilisation de l'éthinylœstradiol n'est pas souhaitable du fait du risque thrombotique. La prescription se fera préférentiellement vers l'hormone naturelle, l'œstradiol, en respectant les modalités habituelles de choix entre voie orale et voie cutanée. Cette dernière étant souhaitable lors d'un tabagisme, de troubles de la glycorégulation, de la tension artérielle, d'hypertriglycémie, de risques thrombotiques et, d'une manière plus générale, de risques cardiovasculaires personnels ou familiaux (10).

Ce type de traitement sera aussi proposé aux femmes tolérant mal les œstrogènes exogènes pour des raisons générales, mammaires ou utérines en raison de l'adaptabilité de l'apport d'œstrogènes.

Comment affirmer la ménopause sous ce type de traitement CO OP et freinage-substitution ?

Habituellement l'équilibre obtenu sous ce type de traitement est tel que toute symptomatologie clinique de périménopause a disparu et la régularité des cycles est excellente. Il n'existe plus de signes cliniques pouvant évoquer la ménopause (sauf parfois des bouffées de chaleur lors de la semaine d'arrêt). Le diagnostic de certitude de ménopause devient impossible cliniquement et biologiquement.

Comment peut-on l'évoquer ?

Une première technique consiste à interrompre le traitement œstro-progestatif et à ne plus prescrire que 10 jours par mois de progestatifs jusqu'à ce qu'on obtienne trois mois consécutifs d'aménorrhée. L'importance des bouffées de chaleur qui a justifié la mise en route du traitement ne fera que croître lors de ces tests aux progestatifs, et la tolérance de ces arrêts thérapeutiques sera mauvaise surtout si les essais doivent être répétés.

Une seconde possibilité est de doser l'œstradiolémie et la FSH plasmatique à la fin de la fenêtre thérapeutique le jour de la reprise du traitement. En cas d'œstradiol effondré et de FSH franchement élevée, la probabilité de ménopause existe et on pourra passer directement au traitement hormonal substitutif classique. Si la tolérance de celui-ci n'est pas bonne, avec appa-

rition de signes d'hyperœstrogénie, il faut repasser au schéma précédent.

Enfin il a été proposé sous schéma de freinage-substitution d'augmenter la durée du traitement œstrogénique à 20-21 jours sur 28, puis de diminuer progressivement la durée d'administration du progestatif jusqu'aux 12 derniers jours du traitement œstrogénique. Il est parfois difficile d'expliquer ce type d'évolution thérapeutique à la patiente : ceci rend la méthode difficile à appliquer.

En réalité sur le plan pratique, pourquoi changer cette administration combinée séquentielle œstro-progestative qui convient autant à la prise en charge de la périménopause que de la ménopause ? On pourra simplement en gardant le même schéma diminuer la dose de progestatif, seul l'effet antiprolifératif endométrial devenant nécessaire dans un deuxième temps, l'effet antigonadotrope devenant, lui, superflu.

CONCLUSION

Au terme de ce tour d'horizon concernant la périménopause, il devient clair qu'une bonne connaissance du mécanisme des modifications hormonales associées à une écoute attentive des plaintes de la femme permet une approche thérapeutique simple.

Le maître mot de cette période est variabilité.

Variabilité dans les manifestations :

– certaines femmes passent presque directement d'un fonctionnement ovarien normal à la ménopause et ne nécessitent aucun traitement ;

– certaines souffrent d'un syndrome prémenstruel plus ou moins important, nécessitant l'utilisation d'un progestatif plus de 12 jours par cycle ;

– d'autres ont une symptomatologie dominée par l'insuffisance lutéale et leur état sera très amélioré par une substitution progestative 10 jours par cycle ;

– d'autres enfin auront des manifestations gênantes d'hypoœstrogénie alors que la ménopause n'est pas installée. Il faut alors freiner l'ovaire par la prise d'un progestatif antigonadotrope 20 à 21 jours/cycle et le substituer par un apport d'œstrogènes avec une modulation de cette durée lors du schéma de

freinage substitution : en plus si persistent les bouffées de chaleur, en moins s'il existe une mastodynie.

Variabilité dans le temps : aucun tableau n'est figé et le plus souvent les différentes approches thérapeutiques alterneront, calquées sur les variations de la symptomatologie.

Ainsi la périménopause, à juste titre redoutée par les femmes, sera accompagnée au mieux, et la confiance de la femme vis-à-vis du traitement hormonal permettra une entrée sereine dans la ménopause. De plus, cette prise en charge adaptée sera garante d'une meilleure observance ultérieure du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Bibliographie

1. Hee J, Mac Naughton J, Bangham M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins immunoreactive inhibin, estradiol and progesterone. *Maturitas* 1993, 18: 9-20.
2. Jamin C. La contraception féminine par progestatif normodosé après 40 ans. Possibilité d'association de noméggestrol acétate 17 β -œstradiol par voie cutanée. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1992, 87: 370-6.
3. Maddocks S, Hahn P, Moller F, Reid R. A double-blind placebo-controlled trial of progesterone vaginal suppositories in the treatment of premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 154: 573-81.
4. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, 2002, 288, 980-7.
5. Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Ejauihainen M et coll. Association of hormone replacement therapy with hemostatis and other cardiovascular risk factors. The Finnish hemostatis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 1549-55.
6. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation-oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002, 17, 2307-14.
7. Takahisa. Endocrine function of the peri and postmenopausal ovary. *Hor Res* 1995, 44: 64-8.
8. Thomas JL, Couzinet B, Young J, Duranteau L, Chanson P, Schaison G. L'acétate de noméggestrol a une puissante activité antigonadotrope indépendante de toute liaison aux récepteurs des androgènes. *Ann Endocrinol* 1995, 56: 331-2.
9. West CP. Inhibition of ovulation with oral progestins — effectiveness in premenstrual syndrome. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990, 34: 119-128.
10. Zartarian M, Chevalier T, Michelletti MC, Leber D, Jamin C. Tolérance biologique et clinique du Nomegestrol Acétate, administré seul puis associé en séquentiel inversé au 17 β œstradiol cutané, chez des femmes à risque présentant une dyslipoprotéinémie de type IIa. *Ann Endocrinol* 1998, 59, 411-6.