

GYNÉCOLOGIE

LA PÉRIMÉNOPAUSE

Troubles du cycle, saignements, bouffées vasomotrices mais aussi douleurs articulaires, migraines, etc. Si l'arrêt des règles peut survenir de façon brutale, le plus souvent la ménopause est précédée de symptômes en lien avec des phases d'hypo et d'hyperœstrogénie. Certaines prescriptions peuvent aider les patientes pendant cette période de périménopause. Alors que des effets systémiques notamment cardiovasculaires et osseux peuvent être observés dès ce stade, des mesures de prévention pourront aussi être proposées. La contraception reste nécessaire même si la fertilité diminue.

Hélène Joubert, avec la Pr Geneviève Plu-Bureau, responsable de l'Unité de gynécologie médicale, hôpital Port-Royal-Cochin, et secrétaire du Groupe d'étude de la ménopause et du vieillissement hormonal (GEMVi).

INTRODUCTION

La périménopause est la période pendant laquelle apparaissent les signes biologiques et/ou cliniques annonçant l'approche de la ménopause. Par définition, elle couvre au moins l'année qui suit les dernières règles, date à laquelle la ménopause est officiellement diagnostiquée (12 mois d'aménorrhée). L'âge médian du début de la périménopause se situe autour de 47 ans, avec une expression variable d'une femme à l'autre. Sa durée peut fluctuer avec une médiane d'environ quatre ans. Elle est influencée par l'âge de début des troubles du cycle, l'éthnie et l'indice de masse corporelle. Dans certains cas, cette phase de transition peut être très courte, entraînant un arrêt brutal des règles sans trouble du cycle préalable.

La périménopause est une période souvent tourmentée en raison des modifications hormonales responsables d'alternance de signes d'hypo ou d'hyperœstrogénie. Dès ce stade, les femmes peuvent présenter des symptômes climatiques que l'on observe à la ménopause, notamment des bouffées vasomotrices. De plus s'il existe une carence prolongée en œstrogènes, celle-ci peut entraîner des effets systémiques dès la périménopause. Elle provoque une accélération de la perte osseuse, augmentant ainsi le risque d'ostéoporose et fracturaire. Elle induit une majoration de la résistance à l'insuline, prédisposant au diabète de type 2, ainsi que le développement de l'athérosclérose (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique...). Pendant cette période, l'enjeu est donc à la fois de s'attacher à soulager et améliorer

En résumé

- La périménopause est une alternance de signes d'hypo et d'hyperœstrogénie et nécessite une évaluation précise des symptômes.
- Le diagnostic est essentiellement clinique.
- Favoriser la qualité de vie est important (BVM, troubles du sommeil, SGUM...).
- La contraception reste nécessaire même si la fertilité diminue.
- Le traitement est à adapter en fonction des symptômes :
 - progestérone 200 mg 10 jours/cycle pour les symptômes d'hyperœstrogénie modérés ;
 - progestérone localement en cas de mastodynies ;
 - DIU au lévonorgestrel efficace sur les symptômes de la périménopause (ménorragies), avec, de plus, un effet très positif sur l'adénomyose ;
 - microprogestatifs les plus antigonadotropes en cas de mastopathies, d'hypertrophie de l'endomètre ;
 - macroprogestatifs possible si pathologies utérines ou mammaires sévères, sur une courte durée avec surveillance adaptée selon les recommandations en raison du risque de méningiome.

la qualité de vie des patientes symptomatiques mais aussi de mettre en place des mesures de prévention à plus long terme.

COMPRENDRE LA PÉRIMÉNOPAUSE

La périménopause se divise en trois phases.

● **La première phase dite "phase folliculaire courte"**, se caractérise par un raccourcissement des cycles. Elle résulte de la diminution progressive du capital folliculaire ovarien et de l'appauvrissement de la qualité des ovocytes. Cela entraîne une altération du recrutement et de la dominance folliculaire. Les cellules de la granulosa deviennent moins sensibles à la FSH. On observe une baisse des sécrétions d'inhibine B et d'hormone anti-müllérienne, puis une augmentation de la libération de FSH. Cliniquement, les cycles deviennent plus courts (< 25 jours), avec une phase folliculaire réduite (de 9 à 10 jours), et une ovulation plus précoce. Ce phénomène peut entraîner la formation de kystes fonctionnels, particulièrement fréquente durant cette phase. De plus, une maturation folliculaire peut provoquer une hyperœstrogénie. Cela se manifeste par divers symptômes tels que des mastodynies, des troubles de l'humeur (irritabilité, angoisse, troubles du sommeil), des troubles neurovégétatifs (troubles du transit, nausées, asthénie), des céphalées ou encore une prise de poids. Cette hyperœstrogénie peut révéler ou aggraver des pathologies mammaires (mastodynies invalidantes, mastopathie fibrokystique) et/ou utérines œstrogéno-dépendantes (hyperplasie endométriale, myomes, adénomyose, endométriose).

● **La 2^e phase, dite « phase de corps jaune inadéquat »** est caractérisée par la raréfaction des follicules et leur mauvaise qualité,

ainsi qu'une inefficacité croissante de la FSH à induire une maturation folliculaire normale. Les cycles deviennent anarchiques, avec des phases folliculaires prolongées et des phases lutéales courtes. Les ovulations surviennent de manière sporadique et imprévisible. L'élévation progressive de la FSH, amorcée lors de la première phase, s'accroît.

Le corps jaune, de mauvaise qualité, entraîne une phase lutéale plus courte (10-12 jours) avec une concentration de progestérone plasmatique diminuée. Parallèlement, le taux d'oestradiol plasmatique peut être élevé (> 200 pg/ml), secondaire à l'hyperstimulation de la FSH, d'où des signes d'hyperœstrogénie (mastodynies, etc.).

Tous les symptômes cliniques peuvent se manifester pendant cette phase.

● **La 3^e phase est celle de l'allongement des cycles.** Les follicules deviennent résistants à la FSH, ce qui empêche une maturation folliculaire complète à chaque cycle. Les cycles sont souvent très longs. De façon aléatoire, une maturation folliculaire peut se produire, entraînant parfois une ovulation. Les menstruations se raréfient. Une alternance de **phases d'hyperœstrogénie et d'hypo-œstrogénie** peut survenir avant d'aboutir à une phase d'hypo-œstrogénie complète avec disparition définitive des menstruations, signe de la ménopause.

LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES

La périménopause se manifeste cliniquement par une très grande variabilité des signes cliniques. La plupart du temps, la femme subit une redistribution androïde des graisses, avec une prise de poids qui débute souvent avant la ménopause, d'où l'importance de mesures de prévention, alimentaires et d'exercice physique. Cliniquement, et bien avant la ménopause chez certaines femmes, un syndrome climatérique peut apparaître.

On distingue des signes cliniques spécifiques et d'autres non spécifiques.

> Les signes cliniques spécifiques

Ils sont au nombre de quatre.

● **Les bouffées vasomotrices** (BVM) ou bouffées de chaleur (de 30 secondes à 5 minutes), diurnes et nocturnes toucheraient les deux tiers des femmes en périménopause. Plus qu'un signe d'hypo-œstrogénie pur, elles sont un signe de l'impact de l'hypo-œstrogénie sur les hormones hypothalamo-hypophysaires, ce qui a pour effet l'augmentation des taux de FSH.

Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur de tout le corps, s'étendant

particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueur. Ces symptômes proviennent principalement de l'altération de la thermorégulation cérébrale (qui entraîne une réaction exagérée pour refroidir le corps), plutôt que d'un réchauffement réel de la peau.

● **Les sueurs nocturnes** peuvent survenir de façon isolée.

● **Les troubles génito-urinaires** avec essentiellement la sécheresse vulvovaginale. Ces signes regroupés sous l'appellation de syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) peuvent survenir dès la périménopause et s'aggravent avec les années, et tout au long de la ménopause ensuite. La sécheresse vulvovaginale occasionne des dyspareunies, entraînant une diminution de la libido et du plaisir ainsi que des troubles urinaires (infections, irritations, incontinence urinaires à l'effort ou urgences).

● **Les douleurs articulaires** sont fréquentes touchant toutes les articulations mais plus fréquemment les petites articulations, résultant probablement de l'impact de la carence en estrogène sur le cartilage. Elles fluctuent au cours du temps, semblent plus marquées le matin, ou après une immobilité, avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

> Les symptômes non spécifiques

D'autres signes peuvent résulter d'un effet « domino », secondaires aux réveils nocturnes engendrés par les bouffées vasomotrices et sueurs nocturnes, et sont intriqués : troubles du sommeil, asthénie, perte d'attention, pertes de mémoire, troubles de l'humeur ou une irritabilité.

Certains symptômes non spécifiques, mais pas moins fréquents, peuvent aussi être observés :

● **La dépression** : plusieurs études ont montré que, durant la périménopause, les femmes présentent des fluctuations d'humeur plus marquées, un phénomène qui tend à se normaliser avec le temps. Une étude de huit semaines menée sur des femmes en périménopause de 48 ans en moyenne et souffrant de symptômes dépressifs non pris en charge, a révélé une association entre la sévérité du score dépressif et la variabilité de l'oestradiol. De plus, l'absence de progestérone et l'anovulation contribuent à accentuer le score dépressif.

Il peut aussi exister d'authentiques dépressions liées à l'hypo-œstrogénie. Cela peut être expliqué notamment par le fait que le cerveau possède des récepteurs d'œstrogènes et de la proges-

térone, les œstrogènes semblant favoriser l'action de la sérotonine.

● **Les mastodynies** : fréquentes en période de périménopause, les mastodynies sont liées aux phases d'hyperœstrogénie, période durant laquelle est observée une augmentation de la fréquence des mastopathies bénignes, notamment des maladies fibrokystiques.

Les mastodynies correspondent à des douleurs mammaires bilatérales, prédominant dans les quadrants externes, qui durent plus de 4 jours en période prémenstruelle. Elles sont rythmées par le cycle menstruel et se répètent de cycle en cycle sur plusieurs mois. Il est essentiel de distinguer les douleurs cycliques, liées aux fluctuations hormonales, des douleurs non cycliques, qui peuvent avoir d'autres causes.

Une augmentation du risque de cancer du sein a été montrée en cas de mastodynies.

● **Les migraines** : alors que la ménopause, notamment lorsqu'elle est naturelle, est souvent associée à une atténuation de la migraine, la périménopause s'accompagne

La périménopause se caractérise par une très grande variabilité des signes cliniques

Principaux symptômes d'hyper ou d'hypo-œstrogénie

Hyperœstrogénie	Hypo-œstrogénie
Mastodynies	Bouffées vasomotrices (↗ FSH)
Ménorragies	Sueurs nocturnes
Prise de poids	Douleurs articulaires
Gonflement abdominal	Frilosité
Troubles de l'humeur	Asthénie
Troubles du sommeil	Troubles de la libido
	Sécheresse vaginale
	Dyspareunie

volontiers d'une augmentation de la fréquence des crises. Elles sont liées aux variations hormonales hyper et hypo-œstrogéniques. Les caractéristiques de la migraine en péri-ménopause sont similaires à celles de la migraine classique, avec ou sans aura (80 % des migraines).

● **Les ménorragies** : l'insuffisance en progestérone peut entraîner une hyperplasie endométriale ainsi que des fibromyomes utérins. Il n'est pas rare d'observer des ménorragies, voire des hémorragies associées à l'hypertrophie endométriale, ou encore des phénomènes d'adénomyose diffuse (douleurs menstruelles

et saignements menstruels abondants, chez 40 % des femmes, principalement entre 40 et 50 ans), particulièrement fréquents à cette période.

De plus, sur le plan utérin, une insuffisance relative de progestérone par rapport aux œstrogènes favorise l'apparition de symptômes prémenstruels, tels qu'un gonflement généralisé avec prise de poids, une pesanteur abdominale et des membres inférieurs, ainsi qu'une sensation d'anxiété.

● **Savoir rechercher une pathologie utérine, ovarienne ou mammaire**

Avant de conclure au caractère fonctionnel de certains symptômes liés à la péri-ménopause, il est essentiel de rechercher la présence de pathologies organiques mammaires, utérines ou ovariennes qui pourraient nécessiter une prise en charge plus spécifique durant cette période de la vie.

L'imagerie sénologique peut être envisagée avant 50 ans, âge de début du dépistage généralisé, si les symptômes cliniques le justifient, comme des mastodynies très invalidantes associées à la palpation de nodules mammaires.

Il en va de même pour l'imagerie pelvienne : une échographie par voie vaginale devra être réalisée dès lors qu'il existe un doute sur la présence d'une pathologie utérine ou ovarienne, fréquente durant cette période. Elle permettra, en cas de ménorragies, de douleurs pelviennes ou de métrorragies, de rechercher l'existence d'une pathologie de la cavité utérine ou des ovaires.

QUAND RÉALISER DES DOSAGES HORMONAUX ?

L'association de l'âge avec des troubles du cycle est souvent suffisante pour établir le diagnostic qui est exclusivement clinique, dans la grande majorité des cas.

● En raison de l'importante variabilité des taux hormonaux, **les dosages hormo-**

naux à visée diagnostique sont inutiles dans le contexte de péri-ménopause sauf femmes ayant eu une hystérectomie chez qui les tests hormonaux (FSH et œstradiol) conservent un intérêt ponctuel en cas de symptômes vasomoteurs très sévères

● En revanche, **le test au progestatif est souvent très utile en cas d'aménorrhée prolongée**, situation qui peut poser un défi diagnostique. Outre éliminer une grossesse, il convient de déterminer s'il s'agit d'une ménopause sans symptômes vasomoteurs ou d'une phase de péri-ménopause avec sécrétion d'œstradiol mais taux insuffisant de progestérone. Cette der-

nière situation peut favoriser l'apparition de pathologies, notamment endométriales. Il est donc essentiel, en cas d'aménorrhée chez une femme de plus de 45 ans, de vérifier l'absence d'hyperœstrogénie relative, notamment à l'aide d'un test au progestatif. En pratique, un progestatif est administré pendant 10 jours (progestérone à la dose de 200 mg ou dydrogestérone 2 cps). Si l'endomètre est normal et que la sécrétion d'œstrogènes est suffisante, une hémorragie de privation hormonale survient dans les 2 à 3 jours suivant l'arrêt du progestatif, le test est alors positif. A contrario, l'absence de règles indique une carence œstrogénique et donc le fait que la femme est en ménopause (à interpréter selon le contexte d'aménorrhée prolongée en tenant compte de l'âge de la patiente, notamment). Il y a alors la possibilité de prescrire un traitement hormonal de la ménopause (THM), ce qui n'est pas le cas en péri-ménopause (voir ci-dessous).

QUEL TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ?

Le choix du traitement repose sur la nature des symptômes mais aussi sur la nécessité éventuelle d'une contraception. En l'absence de symptômes, aucun traitement n'est justifié.

Compte tenu du risque de surdosage en œstrogènes, le traitement hormonal de la ménopause (THM) n'est pas indiqué en cas de péri-ménopause, hors cas très exceptionnel de symptômes très invalidants comme des bouffées vasomotrices.

> En cas de troubles du cycle

Substitution en progestérone 200 mg/jour ou dydrogestérone pendant 10 jours par cycle, à débiter rapidement après le début des troubles du cycle afin d'éviter les effets secondaires potentiels et notamment les saignements trop abondants.

> En cas de symptômes d'hyperœstrogénie

● **En cas de symptômes modérés** : substitution en progestérone ou dydrogestérone pendant 10 jours/cycle.

● **En cas de mastopathies sévères**, de migraines et / ou d'hypertrophie de l'endomètre : blocage de l'axe gonadotrope par traitement antigonadotrope pendant 21 jours par cycle avec un macroprogestatif (par exemple, médrogestone 2 cps) voire avec de l'acétate de nomégestrol (5 mg 1 cp 20j/28), encore utilisé en cas de pathologies mammaires invalidantes (mastopathie bénigne, mastodynies sévères...) ou pelvienne (hypertrophie de l'endomètre, par exemple). Cette prescription est encadrée par des recommandations de surveillance du risque de méningiome (IRM cérébrale à faire après 12 mois de traitement). Globalement, la durée d'un tel traitement doit être courte.

L'objectif du traitement antigonadotrope est d'inhiber la sécrétion des gonadotrophines, hormones produites par l'hypophyse, à savoir la FSH et la LH et de diminuer les fluctuations hormonales potentielles induisant un taux à peu près constant et faible d'œstrogènes.

● **Dans la migraine**, la prescription d'un traitement le plus antigonadotrope possible est intéressante surtout pour limiter les fluctuations hormonales responsables des crises migraineuses (diminue l'œstradiol endogène, et la suppression des variations hormonales). Des études suggèrent que la pilule progestative contenant du désogestrel à faible dose (75 µg ; antigonadotrope chez certaines femmes) a un effet positif sur l'évolution de la migraine (avec aura ou non) chez la majorité des femmes, réduisant le nombre de jours de migraine, la prise d'analgésiques et l'intensité des symptômes associés. Globalement, dans le contexte d'une aggravation de la migraine en péri-ménopause, la prise en charge hormonale est intéressante.

La prise en charge habituelle par un spécialiste des migraines (AINS/triptans, etc.) est importante si l'effet du traitement hormonal n'est pas suffisant.

● **Dans le cas particulier de l'adénomyose diffuse comme symptôme isolé**, l'utilisation du dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel peut également être envisagée même en l'absence de besoin contraceptif.

● **En cas de mastodynies** : progestérone locale mammaire (gel de progestérone à appliquer tous les jours), et recherche de sources exogènes d'œstrogènes (consommation importante de phyto-œstrogènes, par exemple).

> En cas de symptômes d'hypo-œstrogénie

● **Traitement local de la sécheresse vaginale** : utilisation de lubrifiants, hydratants et acide hyaluronique par voie vaginale peut améliorer le confort lors des rapports. Les œstrogènes administrés par voie vaginale (estriol E3, promestriène, œstradiol, crème, ovule ou gélule vaginale, deux fois /semaine, anneau,...), contribuent à maintenir la trophicité vulvovaginale et à traiter le SGUM, qui regroupe la sécheresse vaginale, les infections urinaires récidivantes et les symptômes d'hyperactivité vésicale (pollakiurie, urgences mictionnelles).

● **Dans le cas de bouffées vasomotrices** liées à une augmentation de la FSH, la progestérone en continu à la dose de 200 mg ou 300 mg (dose testée dans un essai randomisé) a montré une certaine efficacité par rapport à un traitement placebo. L'utilisation de préparations à base de plantes ou d'herbes contenant des phyto-œstrogènes n'est pas recommandées et la Haute Autorité de santé a émis des réserves les concernant.

● **Pour les douleurs articulaires**, pas de solutions spécifiques en dehors de l'activité physique.

● **Pour la dépression**, l'intérêt d'un traitement par œstrogènes est suggéré par certaines publications mais dans la pratique ce type de traitement est difficile à mettre en œuvre et peu réalisé en France. Si un état de tristesse persiste plus de 15 jours, si la dépression dépasse les simples bouleversements hormonaux, cela nécessite une prise en charge habituelle par un psychiatre ou un psychothérapeute.

FERTILITÉ ET CONTRACEPTION

Les ovulations de bonne qualité persistent jusqu'à 4 à 5 ans avant la dernière menstruation, puis diminuent progressivement pour ne concerner plus que 22 % des femmes un an avant les dernières règles. Ainsi, même si la fertilité est diminuée la contraception s'impose pendant la périménopause, sauf absence de compagnon ou de rapports, infertilité ou contraception définitive. Bien que rare, des grossesses peuvent survenir autour de la cinquantaine.

● **Les DIU au cuivre ou au lévonorgestrel sont les méthodes contraceptives de premier choix** durant cette période de la vie. En effet, la prescription d'une contraception œstroprogestative requiert l'absence de tout facteur de risque vasculaire, ce qui est rarement le cas dans ce contexte.

● Au-delà de l'effet contraceptif, la contraception peut être bénéfique sur certains symptômes.

Le DIU au lévonorgestrel a un intérêt vis-à-vis de l'endomètre et des risques d'hyperplasie, d'adénomyose, de ménorragies. Mais il peut exposer à des signes d'inflation œstrogénique, comme la prise de poids, l'acné, les mastodynies.

La contraception progestative microdosée peut être efficace sur l'endomètre, le syndrome prémenstruel, les mastodynies et les bouffées de chaleur mais peut parfois être responsable de métrorragies, spotting, et prise de poids. La contraception à base de drospirénone (dite mini macroprogestative) est plus antigonadotrope que le désogestrel et a donc certains avantages en fonction du contexte clinique.

● **Pour les femmes porteuses d'un DIU au lévonorgestrel qui ont des symptômes cliniques de périménopause**, en cas de BVM très invalidantes, certaines équipes très spécialisées prescrivent de faibles doses d'œstrogènes par voie percutanée (sans prescription conjointe de progestérone). En France, on préférera retirer le DIU aux alentours de 51-52 ans puis réaliser un test à la progestérone afin de savoir si la femme est en ménopause ou non. La tendance est de prescrire à ces âges un THM vu la proximité avec l'âge théorique de la ménopause mais cela doit se faire au cas par cas. Il faut toujours expliquer les surdosages potentiels en œstrogènes lorsque la femme n'est pas ménopausée (exposant à des douleurs mammaires, notamment) et ne jamais faire ce schéma thérapeutique trop tôt au risque de rendre cette contraception inefficace. L'effet d'un contraceptif du DIU est double : une muqueuse fine impropre à la nidation et une glaire cervicale particulièrement imperméable aux spermatozoïdes. Or l'ajout d'œstrogènes peut en théorie favoriser la croissance de l'endomètre et rendre la glaire cervicale moins épaisse.

Bien que l'utilisation de progestatifs à doses antigonadotropes ne soit pas autorisée pour la contraception (risque de ménin-giome), elle peut être utile en cas de pathologies mammaires ou utérines associées.

BILAN DE SANTÉ EN PÉRIMÉNOPAUSE

Le bilan de santé comprend une évaluation cardiovasculaire (de laquelle dépendra ensuite la possibilité de prescrire un THM une fois la ménopause effective), le dépistage du risque fracturaire est possible par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par DXA chez les femmes à risque. Enfin, la consultation en périménopause est l'opportunité pour le médecin de vérifier les dépistages oncologiques : mammographie, cancers colorectal et col de l'utérus.

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES EN PÉRIMÉNOPAUSE

Outre un sevrage tabagique, un régime alimentaire pauvre en graisses et en sucres d'absorption rapide, mais riche en légumes verts, crudités, poissons et comprenant un à deux fruits par jour, est conseillé. Un apport suffisant en calcium et en vitamine D est également recommandé. La consommation de calcium devrait atteindre 1000 à 1200 mg par jour, en privilégiant les apports alimentaires tels que trois produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (par exemple, Contrexéville, Hépar ou Courmayeur).

Une activité physique régulière est également préconisée. Elle peut consister en 30 à 45 minutes de marche rapide trois à quatre fois par semaine, ou en deux à trois heures d'exercice physique hebdomadaire.

Bibliographie

- Brigitte Raccach-Tebeka, Geneviève Plu-Bureau. *La ménopause en pratique*. 1st Edition October 29, 2019/ Ed Elsevier. ISBN: 9782294769832.
- Bourdon M et al. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Hum Reprod.* 2021 Feb ;36(2):349-57.
- MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health.* 2018 Mar;24(1):11-8.
- Ducros A et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : situations spécifiques chez les femmes migraineuses. *Presse Med Form* 2022;3:421-6.
- Nappi RE et al. Hormonal contraception in women with migraine: is progesterone-only contraception a better choice? *J Headache Pain.* 2013 Aug 1;14(1):66.
- Santoro N et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing the menopause : study of women's health across the nation, *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ;102:2218-29.
- Avis N et al. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr;175(4):531-9.

LIENS D'INTÉRÊTS

L'autrice déclare n'avoir aucun lien d'intérêts relatif au contenu de cet article.