

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XIX
publié le 1^{er}.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1995*

PRISE EN CHARGE DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

J. BRINGER*, E. RENARD, P. LEFEBVRE

Montpellier

La *période de transition*, caractérisée par une *instabilité de l'activité ovarienne avec alternances de phases de carence estrogénique* et de *périodes de reprise de la fonction ovarienne*, définit la périménopause. La fréquence et l'intensité des troubles fonctionnels au cours de cette période sont à l'origine de nombreuses consultations, confrontant le praticien à une individualisation des indications et prescriptions thérapeutiques dans le but de restaurer équilibre hormonal et sérénité en évitant tout risque ultérieur qui pourrait résulter d'une prescription hormonale encore mal évaluée.

La périménopause se prête mal à une définition et à une classification dont les caractères figés sont très vite mis en défaut par l'expérience individuelle avec une grande variabilité de l'âge de survenue, de la durée, de la chronologie du déséquilibre hormonal, de l'intensité et de l'intermittence des symptômes. Dans cette mouvance hormonale et clinique, la périménopause a été définie pudiquement par l'OMS comme « la période pendant laquelle apparaissent des signes biologiques et cliniques annonçant l'approche de la ménopause et, au moins, l'année qui suit les dernières règles spontanées ». Pour la femme, la périménopause est avant tout une *période d'instabilités hormonales, thermiques et vasomotrices, pondérales et psychologiques* venant troubler la sérénité apparente d'une cyclicité antérieure régulière jusqu'à l'installation d'une carence estrogénique stable, souvent bien plus simple à assumer et plus facile à traiter.

* Service d'endocrinologie. CHRU Lapeyronie - MONTPELLIER

La transition entre la période de régularité des cycles et l'aménorrhée hypo-estrogénique de la ménopause peut avoir lieu en deux temps : une première phase de raccourcissement des cycles traduisant une insuffisance lutéale secondaire à des troubles de la maturation folliculaire puis, dans un second temps, une grande irrégularité avec allongement des cycles traduisant une relative insensibilité folliculaire à des taux de gonadotrophines élevés [27, 36]. Les séquences de perturbations hormonales peuvent se succéder dans le temps dans une totale anarchie entrecoupée de retours à une régularité cyclique, témoin apparent d'une régulation physiologique folliculaire transitoirement retrouvée.

La symptomatologie de la périménopause ne peut être négligée en raison de l'inconfort ou des craintes qu'elle induit chez les femmes qui en sont affectées : inquiétude liée aux pertes intermenstruelles, aux ménorragies et à l'évolution d'une mastopathie fibrokystique responsable d'une mastodynie, ou encore plaintes secondaires à la majoration d'un syndrome prémenstruel qui s'accompagne de troubles de l'humeur, d'une variabilité vasomotrice mal tolérée, de ballonnements pelviens et mastodynie [25]. La gêne secondaire à une prise de poids régulière avec modification progressive de la distribution du tissu adipeux vers une localisation abdominale prédominante est souvent évoquée.

Les femmes touchées par ce mal-être de la cinquantaine, qui commence bien souvent à la quarantaine, ne peuvent être aidées par les « bilans » hormonaux qu'elles réclament. Les dosages d'estradiol ou de la LH par exemple sont exceptionnellement utiles tant les profils repérés sont fugitifs et sans réel intérêt pratique. Il est par contre essentiel d'avoir une écoute suffisante pour évaluer le vécu psychologique de cette période de transition hormonale et affective souvent favorisée par des difficultés relationnelles familiales. L'action thérapeutique doit tenir le plus grand compte du terrain métabolique et pondéral de ces femmes. Les antécédents familiaux orientent le praticien en l'incitant à déceler plus particulièrement certaines affections bénignes ou malignes, mammaires et gynécologiques.

Quelle que soit la nécessité ou la tentation de prescrire une *thérapeutique hormonale* (progestatifs en séquentiel court ou long, estroprogestatifs contraceptifs ou en schéma de prescription dit de « freinage-substitution »), il convient de *ne pas oublier qu'il s'agit d'un traitement avant tout symptomatique dont le bénéfice à court terme ne peut être nié mais encore insuffisamment évalué à long terme* sur une possible incidence des affections bénignes ou malignes mammaires ou utérines.

Les conseils diététiques visant à corriger le déséquilibre nutritionnel et la *pratique régulière de l'exercice* sont d'une particulière importance à la quarantaine, et *doivent toujours précéder ou accompagner les autres mesures thérapeutiques*. La *dimension psychologique* de cette étape de la vie ne peut

être négligée : l'annonce d'une perte de la capacité de reproduction, élément important de l'identité de la femme, le départ fréquent des enfants à cette période, parfois le décès des parents, contribuent à individualiser plus encore l'expression symptomatique de cette phase de vulnérabilité dont il faut tenir compte [1, 6, 11, 23, 26, 28, 35].

LES OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA PÉRIODE PÉRIMÉNOPAUSIQUE

La tentation d'engager au plus vite une démarche thérapeutique symptomatique, difficile à suspendre par la suite, doit être évitée. Pourtant, le risque existe de proposer une solution « hormonale » intensément désirée par la patiente, d'autant plus que la multiplicité des plaintes renforce la difficulté d'une synthèse rationnelle et d'une approche globale plus efficace dans le temps limité d'une consultation. Aider une femme affectée par l'ensemble des perturbations affectives, fonctionnelles et physiques de la péri-ménopause demande du temps !... et très peu d'examen complémentaires. Avant de proposer des solutions médicamenteuses hormonales ou non hormonales, il est primordial de ne pas oublier les *objectifs médicaux*, préalable à toute action thérapeutique au cours de cette période :

- *écarter une pathologie endocrinienne gynécologique ou mammaire* afin de pouvoir rassurer sur les arguments objectifs ;
- *analyser les troubles fonctionnels* généralement accessibles au traitement symptomatique ;
- *ne pas négliger le poids, son évolution et les anomalies métaboliques* éventuellement associées ;
- *prendre en compte la dimension psychologique* par une écoute et un soutien adaptés.

ÉCARTER UNE PATHOLOGIE ENDOCRINIENNE, GYNÉCOLOGIQUE OU MAMMAIRE

La banalité apparente et la fréquence des troubles du cycle et des manifestations mammaires au cours de cette période font courir le risque d'ignorer une affection organique. L'irrégularité menstruelle, les phénomènes œdémateux cycliques, les variations pondérales rapides avec ballonnements

abdominaux, pesanteur pelvienne et mastodynie, les troubles de l'humeur et les perturbations du sommeil, sont d'une telle banalité qu'il est difficile de repérer, au sein de cette riche symptomatologie, les éléments évocateurs d'une affection endocrinienne peu fréquente mais toujours possible. *Le bilan hormonal est donc le plus souvent inutile et se résume à 3 examens lorsqu'il existe un doute sur le caractère purement fonctionnel préménopausique des troubles : prolactinémie, FSH, TSH.*

Ces examens sont d'autant plus demandés que la symptomatologie apparaît tôt à la quarantaine et notamment avant 45 ans. Les périodes œdémateuses avec asthénie matinale associées à des courbatures et à un syndrome du canal carpien doivent faire écarter une hypothyroïdie par le dosage de la TSH.

L'irritabilité, les troubles de l'humeur, la perte du sommeil, et les palpitations doivent évoquer une hyperthyroïdie, en particulier lorsqu'il existe une tachycardie persistante en fin de consultation. La TSH par son abaissement est là encore l'examen essentiel de détection.

La fréquence des affections thyroïdiennes à la période pérимénopausique justifie la prescription assez large de la TSH. Cependant, il convient de ne pas attribuer abusivement à une hypothyroïdie latente, sans impact clinique, la symptomatologie fonctionnelle de cette période. La prescription d'hormones thyroïdiennes à une femme dont la TSH est très discrètement élevée et les hormones thyroïdiennes périphériques et le cholestérol normaux n'apparaît pas d'une grande utilité [8]. Bien au contraire, cette thérapeutique risque de décompenser une personnalité fragile, les manifestations anxieuses et la perte du sommeil de la pérимénopause.

Lorsqu'elle est élevée, *la concentration plasmatique de FSH* a l'avantage de signer la déficience folliculaire et de lever le doute sur le mécanisme d'un trouble du cycle apparu avant 45 ans. À l'inverse, sa normalité, lorsque les troubles du cycle s'installent précocement, doit conduire à contrôler systématiquement la prolactine, dans des conditions appropriées de dosage, c'est-à-dire à distance de la prise de toute médication hyperprolactinémisante et après avoir respecté 15 minutes de repos [8]. Les autres examens sont exceptionnellement demandés en fonction de l'orientation clinique : dosage de la testostérone et du sulfate de DHEA en présence d'une hyperandrogénie par exemple.

Les pertes abondantes intermenstruelles et les ménorragies imposent d'écarter une *pathologie utérine bénigne* à type de *fibrome*, *d'adénomyose*, *d'hyperplasie endométriale* et de *polypes*. Une *lésion maligne* doit bien sûr être écartée (cancer du col utérin...).

En présence d'une plainte focalisée au niveau *mammaire*, la première tâche du praticien est de démembler le fourre-tout séméiologique que constituent les *mastopathies bénignes* et de distinguer les lésions purement conjonctives et donc totalement rassurantes des *anomalies proliférantes et/ou*

atypiques à risque [9, 10, 14, 16]. Les mastodynies sont banales au cours de la périménopause. Au sein des manifestations douloureuses intermittentes traduisant la tension conjonctivo-vasculaire mammaire, il convient de repérer une mastodynie révélatrice d'une organicité. Ainsi, l'ectasie canalaire est révélée par une douleur à type de brûlure ou gêne périmamelonnaire, non cyclique, localisée avec précision dans la région rétro- aréolaire ou le quadrant supéro-interne.

Le « placard dystrophique », décelé par la patiente dans une glande mammaire congestive est source d'anxiété et de cancérophobie ; ces mastodynies chroniques, associées à une lésion palpable dystrophique ou nodulaire imposent d'apporter toute la sécurité nécessaire dans la réalisation d'une mammographie en début de cycle. La prise en charge des mastodynies et mastopathies bénignes du sein à cette période doit répondre à plusieurs objectifs : *supprimer la douleur et rassurer la patiente, assurer la surveillance clinique et mammographique, réduire les lésions objectives* (kystes sous tension...) *et évaluer, par les antécédents familiaux et les caractéristiques mammographiques, le risque de cancer du sein* [9]. Les indications des thérapeutiques hormonales et anti-hormonales doivent être posées avec discernement tant restent nombreuses les incertitudes de leur effet à long terme sur l'épithélium mammaire. Aucun traitement n'a fait la preuve définitive de son activité dans la prévention des lésions malignes. S'il ne fait pas de doute que les progestatifs anti-gonadotropes réduisent la perméabilité capillaire induite par les estrogènes et améliorent le plus souvent les mastodynies, leur action épithéliale est très controversée. Toute mastopathie fibrokystique suspecte après 40 ans doit conduire à un repérage pour biopsie chirurgicale guidée.

ANALYSER LES TROUBLES FONCTIONNELS GÉNÉRALEMENT ACCESSIBLES AU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

L'alternance de périodes d'hypo-estrogénie et de reprise de l'activité ovarienne folliculaire responsable d'une sécrétion estrogénique parfois importante et non compensée conduit à la succession de bouffées vasomotrices et de syndrome prémenstruel avec phénomène œdémateux.

– *Les bouffées vasomotrices* peuvent survenir avant l'arrêt des règles, plus fréquemment lorsque les cycles sont irréguliers [27]. La sensation brutale de chaleur précède de quelques minutes une vasodilatation généralisée avec accélération du rythme cardiaque. Le traitement des bouffées de chaleur doit donc commencer bien souvent avant la ménopause en utilisant des moyens hormonaux ou non hormonaux.

– *Le syndrome prémenstruel*, plus fréquent à la quarantaine, associe un grand nombre de symptômes, variables dans leur intensité et leur durée. Les signes les plus communs qui le caractérisent sont les *manifestations anxio-dépressives*, *l'irritabilité avec troubles de l'humeur*, *la rétention hydrique avec prise pondérale*, une *mastodynie* avec pesanteur pelvienne et sensation de jambes lourdes [33]. Les *modifications de l'appétit* avec survenue de *compulsions alimentaires* sont fréquentes [5]. Cette symptomatologie peut être suffisamment invalidante dans sa durée et dans sa sévérité pour représenter une gêne dans la vie sociale et professionnelle des femmes à cette période périménopausique. Le syndrome prémenstruel est, en fait, une entité complexe qui ne peut s'expliquer par des modèles simples d'excès ou de carence hormonale. La survenue d'une insuffisance lutéale, fréquente à cette période, a conduit à évoquer le rôle d'un déséquilibre de la balance estrogènes/progestérone ou d'une hyperestrogénie relative. L'estradiol favorise en effet la rétention sodée et augmente la perméabilité capillaire, plus marquée à cet âge. De plus, l'existence de zones cibles pour l'estradiol et la progestérone dans le système nerveux central pourrait expliquer le rôle modulateur éventuel de ces deux stéroïdes sur l'humeur. L'estradiol augmente l'excitabilité centrale alors que la progestérone apparaît sédative et hypnogène [33]. Cependant, malgré les nombreuses études comparant les taux hormonaux de base chez les patientes atteintes de syndrome prémenstruel et chez les témoins, aucune différence n'a été observée de manière constante au niveau des stéroïdes sexuels, des gonadotrophines ou des protéines de liaison aux hormones sexuelles [33]. Il n'est donc pas démontré de manière convaincante que le syndrome prémenstruel puisse être directement lié à des anomalies des taux circulants des stéroïdes sexuels ou des gonadotrophines. Cette incertitude ne doit cependant pas faire négliger les différentes possibilités d'aide symptomatique en prenant en compte les éventuelles anomalies du cycle menstruel et/ou les déviations pondérales et nutritionnelles ainsi que le vécu de ces symptômes. Ces phénomènes relèvent donc d'une approche nutritionnelle, médicale et psychologique dans le but d'améliorer le comportement et la vie psycho-socio-affective des femmes de la quarantaine.

NE PAS NÉGLIGER LE POIDS, SON ÉVOLUTION ET LE TERRAIN MÉTABOLIQUE

Une prise de poids moyenne de 0,8 kg/an est observée chez les femmes entre 42 et 50 ans [40]. Cependant, une grande variabilité individuelle est observée puisque 20 % des femmes prennent plus de 1,5 kg/an alors que 3 % perdent le même poids [40]. Parmi les facteurs prédictifs de

l'intensité du gain pondéral observé au cours de cette période, la préexistence d'un surpoids et la diminution de l'activité physique sont plus fréquemment retrouvées.

– La prise de poids est donc plus marquée à la périménopause chez les femmes ayant eu antérieurement des difficultés à maintenir un poids normal. À l'approche de la ménopause, la prise de poids s'accélère et la distribution plus androïde et en particulier abdominale du tissu adipeux est apparente [7, 15].

Quelle est l'origine de cette prise pondérale de localisation androïde et abdominale dominante ? Les modifications du comportement alimentaire sont fréquentes au cours de cette période. Dans certains cas, l'augmentation quantitative des apports alimentaires est évidente, parfois expliquée par la survenue de compulsions, accompagnées de troubles de l'humeur. Une modification qualitative de l'alimentation avec prise d'aliments plus riches en glucides ou lipides est assez fréquente. Le déterminisme nutritionnel est loin d'être constant et d'autres mécanismes ont été avancés pour tenter d'expliquer cette évolution du poids.

– *La réduction des dépenses énergétiques* est évidente chez certaines femmes. Elle peut résulter d'une baisse progressive de la masse maigre, en particulier dans sa composante musculaire, en raison d'une insuffisance d'activité physique. La plus grande sédentarité à la quarantaine s'accompagne d'une perte progressive de la masse musculaire active, induisant une diminution de la dépense énergétique. En effet le métabolisme de base est corrélé étroitement à la masse maigre dont la composante musculaire est essentielle. Récemment, il a été démontré qu'une *déficience de l'utilisation des acides gras libres et des capacités de stockage du glucose* au niveau des muscles induisait un *dépôt accru des acides gras libres* non utilisés sous forme de graisse viscérale intra-abdominale [12, 22]. Une anomalie des processus enzymatiques intervenant dans le métabolisme musculaire des acides gras et/ou du glucose pourrait intervenir dans ce trouble de la captation des substrats par le muscle [12, 32]. Il est possible que des facteurs génétiques, l'âge, l'activité physique et certaines hormones puissent intervenir dans la régulation de l'aptitude des muscles à consommer acides gras libres et glucose. Ainsi, il n'est pas exclu qu'une modification des sécrétions d'estrogènes, de progestérone ou d'autres hormones puisse s'associer à l'âge en altérant le métabolisme musculaire des acides gras libres. Bien que les estrogènes aient une action favorisant la lipogenèse glutéale et fémorale, et que la carence estrogénique s'accompagne d'une réduction de la lipolyse abdominale [31], la prise de poids précède fréquemment l'installation d'une hypo-estrogénie prolongée qui ne peut rendre compte, à elle seule, de l'augmentation de la masse grasse abdominale. La prédisposition génétique est essentielle : ainsi un surpoids androïde va s'accroître au cours de cette période.

L'activation de l'axe corticotrope (CRF-ACTH-cortisol), mise en jeu sous l'influence du stress, plus fréquent à cette période de la vie, a aussi été évoquée comme pouvant participer à l'augmentation des dépôts adipeux de la partie supérieure du corps chez certaines femmes [7].

Cette évolution pondérale est source d'une plainte d'ordre esthétique et induit une obsession diététique chez bon nombre de femmes soumises au contrôle alimentaire. La composition des repas, le choix des aliments se trouvent modifiés avec pour conséquence un sentiment d'insatisfaction, de culpabilité et un renforcement des troubles de l'humeur gênant la mise en place et le suivi de mesures diététiques à long terme. Ces aspects ne peuvent être négligés par le praticien assurant le suivi de ces patientes, d'autant que la prescription hormonale, justifiée par les troubles du cycle ou les pathologies mammaires et gynécologiques bénignes associées, est souvent mal acceptée car rendue responsable de la prise de poids.

– *Le terrain métabolique en période pré - et pérимénopausique*

La grande majorité des femmes n'a aucun trouble métabolique apparent. Certaines voient cependant apparaître des perturbations lipidiques et de la tolérance glucidique sur un terrain prédisposé. Il convient d'apporter une attention particulière aux femmes ayant un antécédent familial d'accident vasculaire avant 60 ans, de diabète ou de dyslipidémie athérogène. La présence d'une obésité androïde avec antécédent d'ovaires micropolykystiques présente un terrain à risque particulier en raison de la prévalence des anomalies métaboliques et en particulier du diabète et des atteintes cardio-vasculaires à partir de la quarantaine chez ces femmes [13]. 20 % environ des patientes atteintes de ce syndrome développent un diabète non insulino-dépendant ou une hypertension artérielle contre 2 % dans la population témoin. Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 7 chez ces mêmes femmes [13]. L'hyperinsulinisme, la diminution du cholestérol HDL et l'augmentation des triglycérides interviennent dans ce risque coronarien. On conçoit donc que, dans cette situation, les associations estro-progestatives contenant de l'éthinylestradiol ne soient pas conseillées.

Il est essentiel d'assurer une surveillance pondérale et de prescrire des mesures diététiques accompagnées de la pratique régulière d'un exercice, adapté au niveau pondéral et aux possibilités individuelles.

PRENDRE EN COMPTE LA DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

Asthénie à prédominance matinale, irritabilité, tension, nervosité, manifestations anxio-dépressives, difficultés de concentration et perte de la motivation, insomnie avec réveil précoce nocturne et perte des capacités de mémorisation sont fréquemment évoquées dans cette période. L'intensité des plaintes et le vécu de la symptomatologie sont très différents en fonction de la vulnérabilité de la femme [26]. Une personnalité aux antécédents anxio-dépressifs, une nature très préoccupée avec vécu contraignant de l'environnement, décompense fréquemment au cours de la préménopause. Ce type de personnalité n'accepte pas la transformation de son image corporelle qui modifie sa relation à autrui. Le rejet de cette image corporelle qui ne correspond plus à son désir, la sensation de perte de sa féminité, la réduction du rôle maternel, la prise de conscience de l'arrêt des fonctions de reproduction et finalement la peur de vieillir interviennent à des degrés divers dans les troubles psychologiques de la période ménopausique. Les bienfaits du traitement hormonal substitutif semblent probables chez certaines patientes. Cependant, un traitement plus global est nécessaire afin de réduire la tension socio-psychologique et de favoriser une meilleure adaptation à cette phase de la vie. L'écoute et un soutien psychologique adapté sont irremplaçables.

MOYENS ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- *Une diététique équilibrée et adaptée en fonction des besoins, un exercice physique conseillé selon les possibilités individuelles sont indispensables. Il n'y a pas de prévention efficace de la prise de poids de la période ménopausique sans l'association de ces deux mesures.* Un régime restrictif trop sévère ne peut être suivi que par des personnalités obsessionnelles. Chez la plupart des autres femmes, les écarts ne manquent pas de survenir d'autant plus que la privation a été sévère et longue. La reprise pondérale est alors inexorable à moins que la perte de poids n'ait permis la mise en place d'un exercice régulier.

L'intensité du sport pratiqué à cet âge n'est pas suffisante pour faire perdre du poids mais peut l'être pour empêcher d'en prendre en réduisant notamment la masse grasse viscérale intra-abdominale.

- *Les techniques de relaxation* visant à réduire le niveau de tension et la mise en place d'une psychothérapie de soutien peuvent être envisagées lorsque le « mal-être » déstabilise une femme vulnérable.

- *Traitements hormonaux*

Bien qu'il ne soit pas toujours aisé de trouver la « recette » thérapeutique hormonale source de confort pour la patiente et de repos pour le médecin, les schémas de prescription dits de « *freinage - substitution* » conviennent bien à cette période. En raison de l'alternance de périodes d'hypo-estrogénie et de sécrétion estrogénique intense, le traitement hormonal substitutif habituel de la ménopause n'est pas approprié, d'autant qu'il n'est pas contraceptif, avec un risque de grossesse faible mais non nul. *Freiner la sécrétion anarchique ovarienne d'estrogènes tout en apportant une substitution estrogénique suffisante représente la démarche thérapeutique logique.* Prescrire les seuls progestatifs peut encore permettre de régulariser les cycles lorsque la sécrétion estrogénique n'est pas trop anarchique et en particulier lorsqu'elle n'est pas interrompue par des phases d'hypo-estrogénie. *Une contraception orale estroprogestative minidosée* peut parfaitement remplir cet objectif de freinage-substitution. En 1989, la *Food and Drug Administration* (FDA), suivie par les autorités médicales du Canada et des pays nordiques, a supprimé l'âge limite de prescription des pilules minidosées chez les femmes en bonne santé et ne fumant pas [17, 18]. Celles-ci pourraient donc poursuivre la contraception orale estroprogestative jusqu'à la ménopause et maîtriser ainsi les symptômes de la périménopause [17, 37]. Il est cependant indispensable d'exclure de ce mode de contraception les femmes de plus de 40 ans ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire, tabac, bien sûr, mais aussi excès pondéral à prédominance abdominale cumulant une insulino-résistance, des anomalies lipidiques athérogènes et une tendance hypertensive.

Les progestatifs non androgéniques, les 19-norpregnanes, administrés 20 jours/mois ont un effet supprimeur sur les hormones gonadotropes, prévenant les phases de sécrétion estrogénique imprévisibles. Ainsi peuvent être bien souvent mieux maîtrisées les ménométrorragies secondaires à une hyperplasie endométriale. De même, les manifestations œdémateuses sont atténuées avec une réduction de la congestion mammaire et pelvienne. Cependant, le risque est d'induire une insuffisance estrogénique excessive, notamment lorsque les périodes de déficience ovarienne s'installent. Il est donc habituel d'associer une prescription estrogénique, favorisant la survenue d'une hémorragie de privation plus régulière, dont la dose et la durée de prescription à chaque cycle dépend de la tolérance et de l'évolution individuelles. Ainsi l'estradiol par voie orale, percutanée ou transdermique peut être initialement prescrit les 10 derniers jours de la prise du progestatif. Ensuite, la séquence estrogénique peut être progressivement étendue à 2

puis 3 semaines. Elle se superpose alors à la prise de progestatifs qui peuvent par la suite être à leur tour réduits lorsque l'hypo-estrogénie s'intensifie et témoigne d'une ménopause installée [39].

L'intérêt évident du schéma de « suppression-substitution » est d'apporter un confort au cours de cette période de transition et d'instabilité hormonale. Le sommeil, le vécu des troubles et l'acceptation psychologique peuvent en être sensiblement améliorés. Il est aisé d'apprécier l'aide thérapeutique immédiate d'une telle prescription au niveau du symptôme. *Il est bien plus difficile d'en évaluer les éventuels effets secondaires à long terme.* La multiplicité des schémas proposés et des progestatifs prescrits rend difficile l'accumulation de données permettant de préciser l'impact de telles prescriptions sur l'incidence des affections bénignes ou malignes, mammaires et utérines. Ainsi, l'effet mitogène ou anti-mitogène des progestatifs est controversé au niveau mammaire [2, 3, 4, 19, 20, 21, 24, 29, 30, 34]. L'action pro- ou antimitotique des progestatifs dépend grandement des modèles étudiés : le type de cellules, le progestatif utilisé, le choix du marqueur de prolifération, l'indice d'activité mitotique et la durée d'exposition concourent à donner des résultats opposés [2, 3, 4, 19, 20, 21, 24, 29, 30, 34]. S'il n'existe pas d'argument clinique suffisant pour affirmer que l'addition de progestatif protège du cancer du sein, certaines études ont même conduit à émettre un doute sur l'innocuité des progestatifs au niveau de l'épithélium mammaire [2, 4, 20, 24]. D'autres études n'ont cependant pas confirmé de telles craintes [3, 8, 29], bien au contraire, puisqu'une réduction de 50 % du risque de cancer du sein a été observée chez les femmes avec mastopathies bénignes traitées par 19-norpregnanes [29]. Le rôle favorisant des progestatifs sur le développement des fibromyomes utérins a été récemment suggéré [32]. L'observation d'une réduction de l'efficacité des agonistes de la GnRH sur les fibromyomes utérins par la simple association de progestatif présente un argument non négligeable en faveur de leur effet prolifératif sur le myomètre [32].

L'ensemble de ces incertitudes doit conduire à réserver ces prescriptions hormonales prolongées à des femmes présentant des troubles patents, suffisamment intenses pour constituer une gêne ou représenter un risque non négligeable (hyperplasie endométriale par exemple). Les thérapeutiques non hormonales visant à améliorer la qualité de vie en s'opposant aux bouffées de chaleur (véralipride, proxibarbal, clonidine, β -alanine) sont des appoints non négligeables lorsqu'il existe une réticence ou une contre-indication au traitement hormonal.

Les modulateurs de l'humeur et les substances antidépressives et anxiolytiques sont parfois utiles. La survenue d'accès de panique doit conduire à proposer une thérapeutique appropriée. Les veino- et capillaro-toniques ont un effet limité qui peut cependant apporter une aide dans les

stases veineuses et troubles de la perméabilité capillaire fréquemment observés au cours de la périménopause.

CONCLUSION

Le traitement de « freinage-substitution » est une thérapeutique de confort à visée essentiellement symptomatique. Elle a cependant l'intérêt de prévenir l'hyperplasie endométriale, fréquente au cours de la périménopause. Son impact à long terme sur l'épithélium galactophorique mammaire et sur le myomètre est mal connu. Comme toute médication symptomatique, la thérapeutique hormonale ne dispense pas d'une enquête clinique rigoureuse permettant de déceler les anomalies endocriniennes, gynécologiques et mammaires organiques qui peuvent être facilement masquées par la banalité apparente des symptômes. Le traitement hormonal doit s'accompagner de mesures globales indispensables à la prise en charge efficace d'une femme en périménopause : conseils diététiques, encouragement à la pratique régulière d'un exercice physique adapté individuellement, techniques de relaxation et, si nécessaire, soutien en psychothérapie, ou prescription de modulateurs de l'humeur chez certaines femmes particulièrement déstabilisées.

RÉSUMÉ

La périménopause est la période de toutes les instabilités — hormonales, thermiques et vasomotrices, pondérales et psychologiques — venant troubler la sérénité d'une cyclicité antérieure régulière jusqu'à l'installation d'une carence estrogénique stable plus simple à assumer et plus facile à traiter. Les dosages hormonaux sont exceptionnellement utiles tant les profils repérés sont fugitifs au cours de cette période. Aider une femme gênée par l'ensemble des perturbations affectives, fonctionnelles et physiques de la périménopause demande du temps et très peu d'examens complémentaires. Avant de proposer un traitement hormonal, il est primordial de ne pas oublier les objectifs médicaux préalables à toute action thérapeutique au cours de la périménopause : 1) écarter une pathologie endocrinienne, gynécologique ou mammaire afin de pouvoir rassurer sur des arguments objectifs ; 2) analyser les troubles fonctionnels, en particulier vasomoteurs et prémenstruels, en raison de leur accessibilité au traitement symptomatique ; 3) ne pas négliger le poids, son évolution et les anomalies métaboliques associées ; 4)

prendre en compte la dimension psychologique par une écoute et un soutien adapté.

Les traitements de « freinage-substitution » est une thérapeutique de confort à visée essentiellement symptomatique. Il a l'intérêt de prévenir l'hyperplasie endométriale fréquente au cours de la périménopause. Son impact à long terme sur l'épithélium galactophorique mammaire et sur le myomètre est encore insuffisamment connu.

Bibliographie

1. Anderson E., Hamburger S., Liu J.H. et coll. Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, 156 : 428-433.
2. Anderson T.J., Battersby S., King R.J.B. et coll. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Human. Pathol.* 1989, 20 : 1139-1144.
3. Barrat J., Lignerès B., Marpeau L., Larue L., Fournier S., Nahoul K., Linares G., Giorgi H., Contesso G. Effet in vivo de l'administration locale de progestérone sur l'activité mitotique des galactophores humains. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1990, 19 : 269-274.
4. Bergkvist L., Adami H.O., Person I. et coll. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321 : 293-297.
5. Blundell J.E., Dye I. Syndrome prémenstruel et contrôle de l'appétit. Implications sur la régulation du poids corporel. In *Surcharge pondérale et événements hormonaux chez la femme*. Basdevant A., Bringer J., Dewailly D. eds Paris PIL 1995, 24-35.
6. Boyer P. Aspects psychologiques de la ménopause. *Concours Médical* 1992 114 : 2824.
7. Bringer J., Lefebvre P. Poids, morphotype et hormonothérapie. *Reprod. Hum. Horm.* 1993, 6 : 383-386.
8. Bringer J. Le bon usage des explorations hormonales en endocrinologie. In *Endocrinologie - Diabète - Reproduction : les choix diagnostiques et thérapeutiques et leurs coûts*. J. Bringer, A. Basdevant Eds, Montpellier, Sauramps Médical 1992, pp. 3-5.
9. Bringer J. Mastopathies bénignes : qui et comment traiter? In *Endocrinologie - Diabète - Reproduction : les choix diagnostiques et thérapeutiques et leurs coûts*. J. Bringer, A. Basdevant Eds, Montpellier, Sauramps Médical 1992, pp. 159-168.
10. Brinton L.A., Vessey L.A., Flavel R., Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.* 1981 ; 113 : 203-214.
11. Bungay G.T., Vessey M.P. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. *Br. Med. J.* 1980 ; 281 : 181-183.
12. Colberg S.R., Simoneau J.A., Leland Thaete F., Kelley D. Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. *J. Clin. Invest.* 1995, 95 : 1846-1853.
13. Dalhgren E., Janson P.O., Johansson S., Lapidus L., Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 1992, 71 : 599-604.
14. Dixon J.M. Cytic disease of the breast. In *Benign breast disease*. Smollwod J.A., Taylor I. eds London : Edward Arnold 1990 : 66-84.
15. Elia D. Le poids féminin et les hormones. A propos de l'enquête du CERIS. *Reprod. Hum. Horm.* 1993, 6 : 307-312.
16. Fentiman I.S. Risk factors for benign

- breast disease. In Benign breast disease. Smallwood J.A., Taylor I. eds. London Edward Arnold 1990, 121 :41.
17. Fortney J.A. Oral contraceptives for older women. Statement by Fertility and Maternal Health Drug's Advisory Committee of United States Food and Drug Administration. IPPF Medical Bull. 1990, 24 : 3-4.
 18. Gambacciani M., Spinetti A., Cappagli B., Taponeco F., Maffei S., Piaggese L., Fruzzetti F., Fioretti P. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation : effects on bone mineral density and metabolism. *Maturitas*, 1994; 19 : 125-131.
 19. Gambrel R.D. Use of progestogen therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, 156 : 1304-1313.
 20. Grimes D.A. Progestins, breast cancer, and the limitations of epidemiology. *Fertil. Steril.* 1992, 57 : 492-494.
 21. Henderson B.E., Ross R.K., Lobo R.A., Pike M.C., Mack T.M. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil. Steril.* 1988, 49 : 9S-15S.
 22. Henry R.R. Impaired muscle fat metabolism : a cause or effect of visceral obesity ? *J. Clin. Invest.* 1995, 95 : 1427-1428.
 23. Hunter M. Relationship between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas*, 1986; 8 : 217-227.
 24. King R.J.B. Estrogen and progestin effects in human breast carcinogenesis. *Br. Cancer. Res. Treat.* 1993, 27 : 3-15.
 25. Kupperman H.S. et coll. Contemporary therapy of the menopause syndrome. *JAMA* 1959; 171 : 1627-1637.
 26. Lebrun T., Saily J.C., Allenet B., Delcroix A., Requin B. Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Edit Lebrun T., Saily J.C. INSERM Paris 1994, pp. 31-46.
 27. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas*, 1992; 14(2) : 103-115.
 28. Montgomery J.C. et coll. Psychological and sexual aspects of the menopause. *Br. J. Hosp. Med.* 1991, 45 : 300-302.
 29. Plu-Bureau G. et coll. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br. J. Cancer*, 1994; 70 : 270-277.
 30. Potten C.S., Watson R.J., Williams G.T. et coll. The effect of age on menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br. J. Cancer*, 1988; 58 : 163-170.
 31. Rebuffe-Scrive M., Eldh J., Hafström L.O., Bjorntorp P. Metabolism of mammary, abdominal and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism*, 1986; 35(9) : 792-797.
 32. Rein M.S., Barbieri R.L., Friedman A.J. Progesterone : a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995, 172 : 14-18.
 33. Rubinov D.R. The premenstrual syndrome new view. *JAMA*, 1992; 268 : 1908-1912.
 34. Staffa J.A., Newschaffer C.J., Jones J.K., Miller V.M. Progestins and breast cancer : an epidemiologic review. *Fertil. Steril.* 1992, 57 : 473-491.
 35. Tordjman G. La crise de la cinquantaine. *Cahiers de sexologie clinique* 1983; 9(49) : 87-104.
 36. Treloar A.E. Menstrual cyclicity and the premenopause. *Maturitas*, 1981; 3 : 249-264.
 37. Volpe A. Contraception in older women. *Contraception*, 1993; 47 : 229-239.
 38. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate : a multinational study. *Lancet* 1991, 338 : 833-838.
 39. Wiklund I. et coll. Quality of life before and after transdermal estrogen replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 168 : 824-830.
 40. Wing R.R., Matthews K.A., Kuller L.H., Meilhan E.L., Plantigrà P.L. Weight gain at the time of menopause. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151 : 97-102.