

*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*

Dosages hormonaux en pérимénopause : mythe ou nécessité ?

C. QUEREUX, F. DEDECKER*
(Reims)

La pérимénopause est une période souvent tourmentée en raison des modifications hormonales responsables d'alternance de signes d'insuffisance lutéale, d'hypo ou d'hyperestrogénie.

Les dosages hormonaux, souvent réalisés, sont-ils susceptibles d'apporter une aide à la prise en charge de cette période troublée ? Mythe ou nécessité ?

LE VIEILLISSEMENT OVARIEN : BOULEVERSEMENT HORMONAL

Capital folliculaire

Le vieillissement ovarien commence dès la vie fœtale : le nombre de follicules, de 5 à 7 millions in utero vers 5-7 mois, n'est plus que de 2 millions à la naissance et 300 000 à la puberté.

Le taux *d'atrésie* augmente dans la décade précédant la ménopause avec une accélération quand le nombre atteint 25 000 environ soit dès 37,5 ans. La ménopause se manifeste quand le

* Hôpital de la Maison Blanche - Institut mère-enfant Alix de Champagne
45 rue Cognacq Jay - 51092 REIMS CEDEX

seuil de 1000 follicules est atteint, vers l'âge de 51 ans environ (1). Ce phénomène est inexorable quel que soit le nombre de grossesses ou la prise de pilules (2).

Dans l'ovaire post-ménopausique, au terme de 6 à 12 mois d'aménorrhée, il ne reste plus que quelques follicules éventuellement sécrétoires.

Caractéristiques hormonales du vieillissement ovarrien

Il existe deux périodes bien distinctes (3) :

– une phase infraclinique aux modifications discrètes mais caractéristiques ;

– la périménopause, marquée par une grande variabilité hormonale et des irrégularités menstruelles franches.

En phase infraclinique : « des modifications hormonales subtiles » (4)

– Les cycles menstruels sont encore réguliers et ovulatoires mais il y a toutefois un *raccourcissement* significatif de la durée de la phase folliculaire par accélération de la maturation du follicule, de deux jours environ entre l'adolescence et la quarantaine (in 3).

– Le signe biologique essentiel de cette période est l'*augmentation de la FSH* plasmatique pendant tout le cycle mais commençant plus tôt chez la femme de 40 à 45 ans que chez celle de 25 ans, au jour $-1,13 \pm 0,3$ versus $+0,17 \pm 0,3$ par rapport au jour 0, repère de l'apparition des règles, selon Klein (5). Pour lui, au 3^e jour du cycle, la FSH moyenne, de $5,9 \pm 1,1$ UI/l à 20-25 ans chez 12 témoins, est supérieure à 8 UI pour 11 femmes sur 16.

– *Les taux de LH* sont encore normaux car le rétrocontrôle dû à la baisse de l'inhibine B est sélectif pour FSH ; les taux de LH ne s'élèvent que 7 à 10 ans plus tard ; il y a donc une diminution régulière du rapport LH/FSH. Certains auteurs signalent toutefois une augmentation des taux plasmatiques et surtout de l'amplitude des *pulses* de LH en phase lutéale avec diminution de leur fréquence.

– *Les taux de E2* sont significativement plus élevés en phase folliculaire avec une ascension plus précoce qu'à 25 ans, dès le 7^e jour $\pm 0,4$ versus 10,8^e jour ± 2 (5).

– *La progestérone* est encore souvent normale. Il semble en effet y avoir une production in vivo normale, toutefois in vitro il

existe des modifications dans le processus de synthèse par les cellules lutéales ; c'est ce que montre Pellicer (6) sur culture de cellules avec une moindre production de progestérone par les cellules lutéales de femmes de plus de 40 ans quand hCG est ajouté au milieu de culture.

– *Les taux d'inhibine B* (sécritée par les cellules de la granulosa) commencent à décliner, reflet du capital folliculaire et en particulier des petits follicules pré-ovulatoires (alors que l'inhibine A est sécrétée par le follicule mûr et le corps jaune). La baisse d'inhibine B en début de phase folliculaire est un témoin précoce de la baisse du capital folliculaire, signe du vieillissement ovarien inéluctable (1, 7).

– *Les taux de testostérone* et de la protéine porteuse SBP sont peu modifiés mais néanmoins en diminution tout comme DHA et SDHA, ce qui paraît plus *corrélé avec l'âge* de la patiente qu'avec la ménopause ; le taux de testostérone libre et de delta 4 n'a plus l'augmentation pré-ovulatoire habituellement observée. Cette diminution paraît en rapport avec la diminution des sécrétions surréaliennes sans corrélation flagrante avec la ménopause.

L'ensemble des modifications hormonales provient d'une perte de la capacité fonctionnelle de la granulosa : en vieillissant, l'ovaire contient moins de follicules et chaque follicule contient moins de cellules de la granulosa (8).

Le phénomène primitif semble ovarien : la diminution des sécrétions d'inhibine B déclenche une augmentation de la FSH à laquelle participe le ralentissement de la fréquence des pulses de LH en phase lutéale ; il s'en suit une accélération du développement folliculaire avec appauvrissement du capital ovarien et atresie folliculaire (2, 3).

En phase périménopausique

Les données constantes de cette période sont les **irrégularités menstruelles** et la **grande variabilité des sécrétions hypothalamo-hypophysaires** (1).

• *Âge de survenue et durée de la période*

– Mac Kinlay (9) dans le Massachusetts a étudié 2570 femmes de 45 à 55 ans sur 5 ans : l'âge moyen d'entrée dans la périménopause est de 47,5 ans avec une durée moyenne de cette période de 3,8 ans (2 à 6 ans) soit un âge moyen de ménopause vers 51,3 ans.

– Treloar (10) calcule un âge moyen d'entrée en périménopause à 45,5 ans ; 5 % seulement des femmes ont des symptômes avant 39 ans et 5 % à partir de 51 ans seulement. L'âge moyen de la ménopause est de 49,8 ans après une durée moyenne de périménopause de 4,8 ans, qui peut néanmoins s'étaler sur 10 ans pour certaines femmes et moins de 2 ans dans 5 % des cas.

– Marès (11), dans son enquête « Premiers signes » chez 1509 femmes, calcule une moyenne de début vers 48,4 ans.

À titre individuel, rien ne permet de savoir ni le début de la périménopause, ni sa durée, encore que les femmes plus âgées et les fumeuses semblent avoir une phase de périménopause plus courte.

• *Les signes cliniques* sont dominés par les modifications de la longueur du cycle : longs, courts ou variables avec *tendance à l'allongement* de la durée et aux ménorragies. Ces modifications touchent 90 % des femmes environ (12).

Dans l'enquête « Premiers signes » (11), 48 % des femmes signalaient des irrégularités et 29 % des épisodes d'aménorrhée ; au total, seules 12 % avaient un cycle normal.

Burger (13) dans son étude sur 380 femmes entre 45 et 57 ans note l'absence de modifications chez 25 % des femmes et des modifications portant sur la fréquence et l'abondance chez 28 % d'entre-elles. Ces modifications du cycle ont une certaine valeur prédictive sur le risque de voir survenir la ménopause, l'espace-ment paraissant un meilleur élément prédictif (67 %) que les cycles raccourcis (25 %) ou le cycle variable (51,2 %) selon Dudley (14) qui a suivi 4 ans 250 australiennes de 45 à 55 ans.

• *D'un point de vue hormonal* : « grande variabilité »

– Selon Burger (13), la FSH s'élève en moyenne de 12 % par an \pm 2, l'inhibine diminue de 10 % \pm 1,8 et la testostérone de 1,7 % \pm 1. Enfin E2 diminue de 8 % \pm 2 %, en milieu de cycle et en phase lutéale par diminution des capacités sécrétoires du follicule et du corps jaune.

Les sécrétions hormonales sont plus perturbées quand il y a des modifications du cycle par rapport à un cycle encore normal. Le taux de FSH est supérieur à 8,3 UI dans 94 % des cas quand le cycle est irrégulier et l'abondance des règles modifiée ; dans le groupe des femmes avec modifications du cycle, le taux de FSH est même supérieur à 22 UI (taux de ménopause) dans un tiers des cas.

DOSAGES HORMONAUX EN PÉRIMÉNOPAUSE ?

Il faut surtout noter de **grandes variations** tant des gonadotrophines que des hormones ovariennes en fonction du cycle, expliquant le caractère aléatoire de toute investigation hormonale.

– Rannevik (15) suivant longitudinalement 160 femmes avant et après leur ménopause observe :

- une élévation régulière et continue des taux de FSH et de LH déjà significative 4,75 ans avant la ménopause ;

- il y a une diminution nette des taux de E2 et E1 6 mois avant la ménopause. Les taux plasmatiques de progestérone sont ovulatoires dans seulement 4,8 % des cas dans les 6 mois précédents la ménopause.

Après la ménopause

Un an après l'arrêt des règles, le taux de FSH est 10 à 15 fois plus élevé qu'en début de phase folliculaire chez la femme jeune et celui de LH 3 fois plus élevé (7).

Les taux de ces hormones sont soumis à des oscillations rapides d'une grande intensité, non synchrones entre les deux hormones.

L'hypersécrétion des gonadotrophines persiste toute la vie du fait de la sécrétion accrue de LHRH et d'une absence de rétrocontrôle ovarien.

L'estrone (E1) représente l'estrogène dominant (30-60 pg). E2 est inférieure à 20 pg/ml et sa clairance métabolique est réduite de 30 %. La plupart des estrogènes circulants proviennent de la transformation périphérique, dans le tissu adipeux en particulier, des androgènes surrénaliens.

L'ovaire sécrète moins d'androgènes en post-ménopause mais les taux d'androgènes sont moins bas que ceux d'estrogènes d'où une tendance à l'hyperandrogénie à cet âge (7).

DOSAGES HORMONAUX : MYTHE OU NÉCESSITÉ ?

Mythe...

Les dosages hormonaux sont inutiles pour guider la prise en charge périménopausique chez les femmes encore réglées.

– La longueur du cycle dépend de la maturation folliculaire, beaucoup de follicules sont devenus insensibles à la FSH, d'autres ont une sensibilité plus basse permettant une réponse,

exagérée au taux élevé de FSH. Il y a, au gré des fluctuations hormonales, alternance d'insuffisance lutéale, d'hyperestrogénie ou d'hypo-estrogénie avec leur cortège fonctionnel et, par intermittence, un cycle normal. Puis l'hypo-estrogénie prédomine et les cycles deviennent presque tous anovulatoires.

– En corrélation avec ces variations de cycle, les **dosages hormonaux sont fluctuants** et le taux d'estradiol fait volontiers « les montagnes russes » (16).

La grande variabilité d'un dosage d'un mois sur l'autre, d'une semaine à l'autre explique que l'on peut saisir un moment de normalité ou d'anormalité non conforme à la réalité clinique. Un dosage n'est que la photographie d'un état hormonal à un instant donné. Il peut tout à fait **égarer le clinicien** (2, 3). Ainsi, quand E2 est inférieur à 20 pg et FSH supérieure à 20 UI, le dosage est compatible avec une ménopause, mais gardons-nous bien de conclure hâtivement et de commencer trop vite un THS ; il serait souvent mal toléré car il se surimprimerait, à un moment ou à un autre, à la reviviscence d'un fonctionnement ovarien.

Les dosages hormonaux sont incapables de prédire l'âge précis de la ménopause

Affirmer la ménopause définitive chez une femme en aménorrhée depuis quelques mois est difficile (1) :

- Ne comptons pas sur les dosages hormonaux de FSH ou de E2, trop fluctuants ;
- Bouffées de chaleur et sudations sont certes renforcées mais c'est un signe peu spécifique car existant déjà largement en péri-ménopause ;
- L'âge de la patiente, supérieur à 52 ans, et la durée de l'aménorrhée supérieure à 12 mois sont de bons critères mais attendre un an quand on souffre de bouffées de chaleur invalidantes pour commencer un traitement peut paraître long. Par ailleurs, 5 à 10 % des femmes en aménorrhée depuis 1 an auront encore un épisode sporadique de règles même si E2 était effondré et FSH très élevée (17).

Et pourtant, que de dosages demandés au quotidien dans cette tranche d'âge !

Nombreuses sont les femmes qui pensent qu'un dosage hormonal détient la vérité et permettra de mieux évaluer la situation. Dans leur esprit, le dosage (à la première bouffée de

chaleur) est le témoin, la trace écrite sur le papier d'un temps révolu, tout chiffre est interprété comme une certitude : « *et d'ailleurs mon médecin m'a fait faire un dosage* ». Que de fois cette phrase est entendue en consultation et le(s) résultat(s) déballe(s) avec assurance devant le gynécologue.

Que d'erreurs, faux savoir ! Sans doute ce dosage permet-il à la femme de poser un jalon, un repère qui l'aidera peut-être à faire le deuil futur de son cycle mais ce(s) dosage(s) a (ont) un coût élevé alors que **la clinique et l'écoute font mieux**.

Nous avons à mener une **campagne d'information** vers les femmes via les journaux féminins mais aussi vers les généralistes (et les spécialistes !) qui sont soumis à forte pression et n'ont pas toujours le savoir, ou en doutent parfois. Redisons-leur qu'ils ont raison de refuser et d'**expliquer le non-intérêt des dosages** : tant que la patiente est réglée, même irrégulièrement, les dosages ne servent à rien... mais ont un coût ; quand la patiente est en aménorrhée prolongée avec bouffées de chaleur au-delà de la cinquantaine, elle est probablement ménopausée ; la négativité d'un test au progestatif pourrait nous en convaincre.

Un dosage élevé de FSH n'est qu'une probabilité et aucunement une certitude de ménopause. Il faut laisser le temps au temps. La clinique (bouffées de chaleur fréquentes, irrégularités croissantes des cycles) fait au moins aussi bien que la biologie.

... et nécessité

Les dosages hormonaux sont pourtant parfois utiles.

Quels dosages ?

– Certains médecins ont malheureusement gardé le réflexe « conjugal » FSH-LH. Ce couple intéressant dans l'exploration des troubles des règles de la femme jeune ou du couple stérile n'a plus d'intérêt à cet âge du fait de l'augmentation tardive et moindre de la LH. Un autre couple s'est constitué, FSH bien sûr en début de cycle s'il y en a toujours un, mais il peut être judicieux bien que non obligatoire d'associer E2 qui renforce la déduction. Ainsi, quand FSH est haute mais aussi E2, la patiente, pourtant en aménorrhée, n'est pas encore ménopausée ; E2 bas plaide au contraire pour une proche ménopause. Certes, il y a d'autres estrogènes qu'E2 et en particulier l'E1 qui devient

dominante en ménopause ; il n'a toutefois aucun intérêt pratique en post-ménopause.

– Surtout pas la progestérone. Il n'y a aucune utilité de savoir la qualité du corps jaune en dehors d'un souhait de grossesse non exaucé.

Quelles indications au(x) dosage(s) ?

Dans quelques situations cliniques sûrement (18) :

– en cas d'*hystérectomie*, lorsqu'il existe un syndrome climatérique après 40 ans et qu'il n'y a plus la tension douloureuse des seins d'autrefois. Même si l'on est moins embêté à commencer un peu tôt une estrogénothérapie dans cette situation, le dosage peut s'avérer utile et la patiente sera peut être ravie de se voir non ménopausée alors qu'elle pensait l'être ;

– aménorrhée chez une patiente *porteuse de stérilet Mirena®* et âgée de plus de 52 ans ;

– en cas de *contraception estroprogestative* prolongée au-delà de 50 ans, quand surviennent des bouffées de chaleur dans la semaine d'arrêt ;

– chez la *femme de moins de 45 ans*, en aménorrhée prolongée, a fortiori s'il existe des bouffées de chaleur et surtout s'il y a une notion familiale ;

– chez la *femme jeune après traitement d'une affection cancéreuse ou d'une leucémie* : l'aménorrhée est souvent transitoire mais parfois elle persiste, témoin d'une ménopause induite et qui peut être masquée par une contraception estroprogestative (elle est réglée... mais ménopausée) ou progestative pure (l'aménorrhée n'est pas liée au progestatif).

En relais de contraception (18)

• Estroprogestative

Certaines femmes poursuivent la pilule jusqu'à la ménopause : 10 % des femmes de 45 à 49 ans qui ont une contraception prennent un estroprogestatif dont les avantages attendus en péri-ménopause sont par ailleurs nombreux : contrôle des signes fonctionnels liés au cycle (dysménorrhée, syndrome prémenstruel), diminution des pathologies hyperplasiques utérines, correction de l'insuffisance lutéale, amélioration des bouffées de chaleur dont certaines femmes se plaignent bien avant la ménopause.

Comment, sous pilule, savoir si la ménopause est installée ?

C'est souvent vers 50 ans que la question se pose mais c'est parfois aussi parce que la patiente ressent des bouffées de chaleur dans la phase des 7 jours d'arrêt de la pilule. Deux propositions sont alors possibles :

– *Arrêter quelques mois la prise de pilule*, sous couvert d'une protection naturelle ; la survenue de bouffées de chaleur et l'installation d'une aménorrhée viendront authentifier la ménopause ; il restera, si elle en est d'accord, à instaurer le THS.

– *Faire au 7^e jour d'arrêt de la pilule*, juste avant de reprendre le premier comprimé de la plaquette suivante, des dosages hormonaux : FSH est la référence, E2 est classique mais plus discutable du fait du caractère aléatoire du dosage biologique.

– Si la FSH est basse, quelle que soit la valeur de E2, la patiente n'est pas ménopausée, elle peut poursuivre sa pilule et une fenêtre un an plus tard lui sera proposée. Il faut quand même savoir, comme l'a montré une étude de Castracane (19) qu'en post-ménopause le taux de FSH n'est pas toujours élevé à J7 et que l'élément le plus discriminatif est alors l'absence d'élévation de E2 (d'où l'intérêt de coupler ce dosage à celui de la FSH).

– Quand FSH est élevée et E2 effondré, on peut penser que la ménopause est enclenchée, ce qui n'empêche pas la possibilité ultérieure de quelques cycles de reviviscence ovarienne, au gré du vent ; le THS peut commencer.

– Si la FSH est élevée mais qu'une estradiolémie élevée témoigne d'une persistance de la fonction ovarienne, la femme sera rassurée de savoir que quand la FSH est supérieure à 20 UI, comme nous l'a appris la procréation médicalement assistée, il n'y a plus de grossesse évolutive possible. On peut continuer la pilule mais on peut aussi discuter légitimement un traitement à séquence progestative longue 20 jours sur 28 associé les 10 derniers jours à un estrogène naturel (« freinage-substitution »). C'est théoriquement intéressant, en particulier chez celles gênées par des règles fortes ou de la mastodynie, mais il n'est pas démontré que dans la vie de tous les jours elle en soit aussi ravie qu'avec sa pilule si pratique à prendre.

• **Progestative**

Dans cette tranche d'âge, un certain nombre de femmes sont sous ce mode de contraception du fait de troubles des règles ou de manifestations mammaires. Les unes prennent une progestatif antigonadotrope seul du 6^e au 25^e jour, les autres un schéma séquentiel inversé à dominante progestative (freinage-substitution).

Les dosages de FSH-E2 peuvent aider à prendre le relais au bon moment par un THS :

- avant la cinquantaine s'il y a aménorrhée ou bouffées de chaleur ;
- après la cinquantaine en effectuant le dosage FSH-E2 8 jours après le dernier comprimé progestatif et avant de recommencer une séquence. En théorie quand FSH est très élevée et E2 effondré c'est une incitation au THS alors que quand FSH est élevée avec E2 normal, il convient de temporiser encore un peu avant de passer au THS.

Dans le suivi d'un THS (18)

Le dosage d'estradiol n'a aucune utilité chez une patiente satisfaite du traitement. Par contre, lorsque l'objectif déclaré du THS est chez la patiente une prévention de l'ostéoporose, certains auteurs recommandent le dosage d'E2 afin de vérifier qu'il se situe bien entre 60 et 80 pg, zone habituellement reconnue comme efficace en prévention de l'ostéoporose. On peut ainsi dépister un sous-dosage qui existe chez 10 à 20 % des femmes et augmente en fréquence avec l'utilisation de plus en plus habituelle des minidosages en THS.

Ce dosage est aussi à discuter quand, malgré des doses normales de produit, le syndrome climatérique persiste.

Toutefois de nombreuses critiques sont à lui apporter :

- nécessité d'un *timing* précis par rapport au traitement : 12 heures après la dernière application d'estrogène ou au 2^e jour après la pose d'un patch ou avant la prise d'un comprimé ;
- le dosage instantané ne reflète pas forcément l'imprégnation moyenne du mois ;
- le dosage est très aléatoire avec de grandes variations selon les laboratoires ce qui obère la fiabilité d'un résultat.

CONCLUSIONS

En péri­ménopause, le vieillissement ovarien est responsable de modifications hormonales notoires dominées par l'élévation de FSH. Pourtant, à des rares exceptions, les dosages hormonaux, du fait de grandes fluctuations, ne sont d'aucun secours pour aider à la prise en charge des troubles de cette période, bouffées de chaleur et irrégularités menstruelles,.

Ils sont avantageusement remplacés par le **sens clinique et l'écoute**.

Bibliographie

1. Rozenbaum H. Physiologie de la péri­ménopause. In la péri­ménopause. Eska Edit. 1998, 24-42.
2. Jamin C. La péri­ménopause clinique. Prise en charge thérapeutique. In La ménopause E. Drapier-Faure, Masson Edit. 1999, 19-28.
3. Rozenbaum H. Les phénomènes hormonaux de la péri­ménopause. *Reproduction humaine et hormones* 2000, 3, 231-241.
4. Rozenbaum H. La femme de 40 ans. Eska Edit. 2001.
5. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY et al. Reproductive aging : accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 1038-1045.
6. Pellicer A, Mari M, De Los Santos et al. Effects of aging on the human ovary : the secretion of immunoreactive alpha inhibin and progesterone. *Fertil Steril* 1994, 61, 663-668.
7. Tamborini A, Taurelle R. Hormonologie de la ménopause. In : La ménopause, Masson Edit. 1997, 4-12.
8. Seifer DB, Gardiner AC, Ferreira KA. Apoptosis as a function of ovarian reserve in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996, 66, 593-598.
9. Mckinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol* 1992, 14, 103-115.
10. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG et al. Variation of human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.* 1967, 12, 77-126.
11. Mares P. La péri­ménopause. *Reproduction humaine et hormones*, 2000, 3, 243-248.
12. Sulak PJ. The perimenopause : a critical time in a woman's life. *Int J Fertil* 1996, 41, supplement (2), 557-561.
13. Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition-an analy-

- sis of FSH, estradiol and inhibin. *Eur J Endocrin* 1994, 130, 38-42.
14. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J. Using longitudinal data to define the perimenopausal by menstrual cycle characteristics. *Climateric*, 1998, 1, 18-25.
15. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition : altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 1995, 21, 103-113.
16. Tamborini A. Gestion de la périménopause. Quand instaurer le THS ? *Genesis*, 2001, 70, 27-29.
17. Wallace RB, Sherman BM, Treloar AE et al. Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 1979, 135, 1021-1024.
18. Quereux C. Le THS en pratique. In : *la Ménopause*. E. Drapier-Faure, Masson Edit. 1999, 212-229.
19. Castracane VD, Gimpel T, Golzieder JW. When is it safe to switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy. *Contraception* 1995, 52, 371-376.