

## Fiche d'information aux patientes, éditée par le GEMVI

Madame,

Le Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillessement hormonal (GEMVi) vous propose une information concernant la prise en charge de votre Insuffisance Ovarienne Prématuurée (IOP), ses effets et son traitement. Après lecture de ce document, notez les questions que vous poserez à votre médecin, seul habilité à répondre à vos interrogations personnelles.

### LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATURÉE et des MENOPAUSES PRECOCES

#### Qu'est-ce que l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et la ménopause précoce ?

Elles correspondent à l'arrêt du fonctionnement de l'ovaire avant l'âge « normal » de la ménopause, c'est-à-dire avant l'âge de 49-51 ans. Comme pour la ménopause survenant à un âge « normal », elle se traduit par l'arrêt des règles et la perte des capacités de reproduction.

#### Les définitions :

On réserve le terme **d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)** aux situations de ménopause **avant l'âge de 40 ans**.

On parlera de **ménopause précoce ou anticipée**, lorsque la ménopause survient entre l'âge de 40 ans et l'âge « normal » de 49-51 ans. -

La ménopause peut survenir spontanément ou être secondaire à une chimiothérapie ou une radiothérapie qui altèrent la fonction ovarienne ou à l'ablation des 2 ovaires avant l'âge de 50 ans.- On parlera alors de **ménopause iatrogène (chimio- ou radio-induite ou chirurgicale)**.

En dehors de la situation de la ménopause chirurgicale, on considèrera que la ménopause est définitivement installée après 1 an d'arrêt de règles. Néanmoins, les ovaires peuvent parfois re-fonctionner au de-là de cette durée pendant des périodes plus ou moins longues. C'est ce que l'on appelle la résurgence folliculaire ou résurgence ovarienne (reprise transitoire de l'activité ovarienne). Ce phénomène est peu fréquent mais possible en cas d'IOP (environ 5 à 6% des cas).

Sa fréquence est plus importante lorsque l'arrêt des règles a été provoqué par une chimiothérapie avant l'âge de 40 ans.

#### Les causes des IOPs :

En dehors des causes provoquées par un traitement, les causes des IOPs sont souvent difficiles à identifier.

Les causes les plus fréquentes s'inscrivent dans :

- **Un contexte de prédisposition familiale :** plusieurs personnes de la famille (mère, grand-mère maternelle, sœurs...) ont également eu une IOP. Dans 30 à 40% des cas, une cause génétique peut être identifiée, nécessitant des explorations complémentaires, en particulier un caryotype.

- **Un contexte de maladie auto-immune** personnel ou familial. Il faudra rechercher une maladie de la thyroïde, un diabète ou d'autres maladies auto-immunes.

Votre médecin vous proposera un bilan adapté, tout en sachant que dans 50 à 60% des cas, aucune cause précise n'est retrouvée à ce jour.

#### Quelles sont les conséquences de l'IOP ou des ménopauses précoces ?

Comme pour la ménopause naturelle, l'arrêt de l'activité des ovaires va avoir un certain nombre de conséquences avec **des symptômes gênants**, mais également **un impact sur votre**

**santé, qui est beaucoup plus marqué** qu'en cas de ménopause survenant à l'âge habituel, particulièrement lorsque **cet arrêt survient précocement dans la vie (avant 40 ans)**

### 1. Le syndrome climatérique :

Comme en cas de ménopause physiologique « normale », le syndrome climatérique regroupe les symptômes qui surviennent après la ménopause.

Il existe 4 signes cliniques principaux et d'autres signes non spécifiques.

1. **Les bouffées vaso-motrices (BVM)** ou bouffées de chaleur. Elles peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit. Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, de tout le corps et s'étendant particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs.

2. **Les sueurs nocturnes** peuvent survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. Elles ont tendance à réveiller la femme. Elles s'associent à une sensation de chaleur.

3. **Les troubles génito-urinaires** avec essentiellement, la sécheresse vulvo-vaginale. Ces signes surviennent et s'aggravent avec la durée de la ménopause et occasionnent des douleurs lors des rapports sexuels et par voie de conséquence, une diminution du plaisir et du désir. La femme peut également se plaindre de troubles urinaires : infections à répétition (à urines claires) et irritations urinaires, pertes d'urine à l'effort ou besoins urgents d'uriner.

4. **Les douleurs articulaires** sont également fréquentes. Elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin (ou après immobilisation, par exemple en position assise) avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

D'autres signes peuvent être retrouvés mais sont moins spécifiques. Une baisse de la libido (désir sexuel) est fréquente et une peau plus sèche est aussi souvent notée. D'autres signes peuvent résulter d'un effet dit « domino », secondaires au réveil nocturne engendré par les BVM. Ce sont les troubles du sommeil, l'asthénie, la perte d'attention, la tendance dépressive, les pertes de mémoire, les troubles de l'humeur, le caractère irritable.

## Quel est l'impact de l'IOP (ou de la ménopause précoce) sur la santé ?

**En début de ménopause**, ce sont essentiellement les signes fonctionnels indiqués ci-dessus. Ils sont d'intensité variable, parfois selon la cause et l'âge de l'arrêt de l'activité des ovaires ; ils peuvent parfois être fluctuants dans le temps, voire être très limités.

**La carence hormonale en estrogènes** précoce va surtout avoir des conséquences sur votre santé future, particulièrement sur le risque d'ostéoporose, de maladies cardio-vasculaires, mais également, de troubles cognitifs précoces. Contrairement à la ménopause « normale », ces risques sont plus marqués et surviennent plus précocement, surtout lorsque la ménopause survient tôt dans la vie et/ou s'il existe d'autres facteurs de risque (tabac, histoire familiale, troubles du comportement alimentaire...), en l'absence de prise d'estrogènes.

### Les risques de santé associés à une IOP sont :

1. **Le syndrome génito-urinaire** qui s'aggrave avec la durée de la ménopause.

2. **L'ostéoporose post-ménopausique** : c'est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures. Les fractures les plus habituelles sont les fractures du poignet (fracture de Pouteau-Colles), celles des vertèbres ainsi que plus tard dans la vie, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Des fractures des côtes ou de l'extrémité supérieure de l'humérus sont également fréquentes.

Il est donc **recommandé systématiquement de mesurer la densité minérale osseuse (DMO)** par un examen d'ostéodensitométrie lors du bilan initial d'une IOP ou d'une ménopause précoce, quelle qu'en soit la cause. Si la ménopause survient avant 40 ans, l'examen sera remboursé.

La majorité des femmes ayant eu une IOP ont après l'âge de 50 ans, une diminution de la DMO, voire très souvent une ostéoporose si un traitement hormonal n'a pas été pris (voir chapitre traitement)

Les risques sont encore plus importants si vous avez des facteurs de risque de fracture : antécédents familiaux d'ostéoporose, tabagisme, maigreur ou médicaments qui déminéralisent le

squelette. A l'inverse, certaines femmes sont peu sujettes à l'ostéoporose, la masse osseuse et la sensibilité aux estrogènes étant génétiquement déterminées.

**3. Les maladies cardio-vasculaires :** elles sont la conséquence de l'athérosclérose, en particulier au niveau des coronaires, ce qui expose à un risque d'infarctus du myocarde.

Avant la ménopause la femme a moins de risque de faire un infarctus que l'homme. Après la ménopause, ce risque augmente, et rattrape celui de l'homme très rapidement surtout lorsque la ménopause survient tôt.

**Toutes les études de suivi à long terme des femmes ayant eu un arrêt de l'activité des ovaires avant l'âge de 45 ans et surtout avant l'âge de 40 ans, ont 2 à 3 fois plus de risque de faire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral à un âge relativement plus précoce.**

Cette augmentation de risque est sous-tendue par différentes perturbations, qui sont la conséquence directe de la carence en estrogènes :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total et de la fraction LDL qui représente le mauvais cholestérol, augmentation des triglycérides et de la résistance à l'insuline liée à l'accumulation des graisses abdominales, contribuant à un sur-risque de diabète de type 2. Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité.

- Surtout, il existe une altération directe de la paroi vasculaire qui favorise le développement de l'athérosclérose.

**Toutes les études épidémiologiques montrent que ces risques sont très significativement diminués, voire annulés si un traitement hormonal est prescrit, au moins jusqu'à l'âge « normal » de la ménopause, c'est-à-dire aux alentours de 50 ans.**

**4. L'altération des fonctions cognitives :** comme pour le risque cardio-vasculaire, une ménopause avant l'âge de 40 ans a été associée à **2 à 3 fois plus de risque d'avoir une dégradation précoce des fonctions cognitives** (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait), avec un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer qu'en cas de ménopause « normale ».

D'autres complications ont également été rapportées, comme une plus grande fréquence de la maladie de Parkinson.

**Là également, comme pour le risque cardio-vasculaire, un traitement hormonal au moins jusqu'à l'âge de 50 ans annule ce sur-risque de dégénérescence cognitive dans les études épidémiologiques de suivi.**

Il existe également comme dans la situation de la ménopause « naturelle », des différences selon les femmes et l'existence d'autres facteurs de risque favorisant ces maladies. **A âge équivalent, ces risques sont cependant beaucoup plus importants et surviennent plus précocement compte tenu de la durée préalable plus longue de la carence hormonale** (et plus elle survient tôt dans la vie).

## **La prise en charge de l'IOP et des ménopauses précoces**

### **Des problèmes spécifiques :**

Comme pour la ménopause « normale », l'arrêt de l'activité des ovaires ne permet plus d'avoir de grossesse. Cette situation est beaucoup plus difficile à vivre chez les femmes plus jeunes ou n'ayant pas eu d'enfant. Une prise en charge psychologique peut être nécessaire et il ne faut pas hésiter à se faire aider.

En cas d'IOP, il peut y avoir des fluctuations du fonctionnement ovarien. Dans moins de 5% des cas, une grossesse peut survenir en l'absence de prise en charge en assistance médicale à la procréation. Sous certaines conditions, une grossesse est possible suite à un don d'ovocytes. Votre médecin saura vous orienter vers un service spécialisé.

### **Les règles hygiéno-diététiques :**

- Il faut arrêter le tabac et les boissons alcoolisées doivent être limitées.
- Un régime pauvre en graisse et en sucre d'absorption rapide, riche en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits/jour est conseillé.
- Un apport suffisant en calcium et vitamine D est également recommandé : la quantité de calcium est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (Contrexeville, Hépar, Courmayeur, Talians). Pour la vitamine D, une exposition au soleil de 15 à 30 mn/j suffit habituellement et les situations de carence sont

moins fréquentes chez la femme jeune qu'après 50 ans. Si vos habitudes de vie ou un problème de santé limitent l'exposition solaire, un apport de 800 à 1 000 UI par jour ou de 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 par trimestre peut être conseillé, particulièrement durant les mois d'hiver.

▪ Une activité physique régulière est préconisée: 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique/semaine. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des muscles.

## **Le Traitement Hormonal Substitutif (THS) :**

**Il est important d'insister sur le fait qu'un arrêt du fonctionnement ovarien qui survient avant l'âge habituel de 48-50 ans, surtout avant 40 ans n'est pas normal (ce n'est un phénomène physiologique normal).**

**Comme pour tout déficit hormonal, la carence en estrogènes induite par l'arrêt de l'activité des ovaires doit donc être substituée au moins jusqu'à l'âge de la ménopause « normale ». C'est pour cela que l'on parle de traitement hormonal substitutif ou THS et non de traitement hormonal de ménopause (ou THM) que l'on réserve à la situation où le traitement est donné après l'âge de 50 ans.**

Le THS (comme le THM) repose sur l'administration **d'estrogènes** pour pallier le déficit survenant après la ménopause et ses conséquences.

L'estrogène doit toujours être associé (si vous avez votre utérus) avec de la **progestérone** pour diminuer le risque de cancer de l'utérus (endomètre). Chez la femme qui n'a plus d'utérus (hystérectomie), un traitement par les estrogènes seuls (sans progestérone) est en règle générale suffisant.

Même en cas de ménopause précoce ou d'IOP, il existe des contre-indications absolues au THS, notamment un antécédent de cancer du sein. Votre médecin connaît votre histoire clinique et saura si un THS est contre-indiqué.

Si l'intérêt du THM (donné après l'âge de 50 ans) a été remis en question en 2002 suite à une grande étude américaine (étude WHI), les bénéfices d'un THS sur la santé sont considérés

par toutes les études comme étant très supérieurs à ses risques qui sont minimales lorsqu'il est donné jusqu'à l'âge de 50 ans.

Même si vous avez eu une ablation précoce des ovaires (annexectomie) pour un haut risque de cancer de l'ovaire ou du sein (mutation BRCA, familles à haut risque..), le THS est également recommandé jusqu'à l'âge de 50 ans, car on considère que les risques cardio-vasculaires de la carence hormonale sont beaucoup plus élevés (surtout en cas d'annexectomie avant 40 ans) que le risque de faire un cancer du sein (qui est diminué de 50% par l'annexectomie).

Il faut néanmoins souligner qu'aucune étude randomisée (comparable à la WHI) n'a été faite dans la situation de l'IOP.

### **1. Les modalités du THS :**

A la différence du THM (voir fiche d'information du GEMVi sur le THM), les modalités d'un THS sont moins restrictives tant pour ce qui est de la nature de l'estrogène, que de sa voie d'administration. En effet, chez une femme jeune (et en dehors des situations à risque), le risque cardio-vasculaire est plus faible qu'après 50 ans.

Le THS a un objectif de substitution physiologique et on utilisera les hormones naturelles, estradiol et progestérone. Dans certains cas de femmes très jeunes, une pilule contraceptive œstroprogestative classique peut être utilisée, de préférence à l'estradiol. Après 40 ans (et surtout après 45 ans), on tend à limiter l'utilisation de ce type de traitement œstroprogestatif.

Comme pour un THM « classique », l'estradiol peut être donné par voie orale ou par voie cutanée (gel percutané ou patch transdermique). La différence est un risque plus élevé de thrombose veineuse ou d'accident vasculaire cérébral avec la voie orale qu'avec la voie cutanée qui est neutre. On considère cependant qu'avant 50 ans, le risque de base de ces pathologies est faible et qu'en l'absence de facteurs de risque, la voie orale peut être utilisée.

Les doses estrogéniques du THS doivent permettre de corriger les symptômes gênants et assurer un bon confort de vie. Elles doivent protéger de l'ostéoporose.

Elles sont souvent plus élevées (2 mg par voie orale, patch à 50 microg ou 2 à 3 pressions de gel par jour) que celles d'un THM donné après 50 ans.

Comme déjà indiqué, si vous n'avez pas eu une ablation chirurgicale de l'utérus, l'estradiol doit toujours être associé à une progestérone en privilégiant la progestérone « naturelle » ou un dérivé proche du fait d'une sécurité mammaire plus importante qu'avec les progestatifs de synthèse. L'association peut être combinée dans un seul comprimé ou nécessiter la prise d'un comprimé de progestérone en complément de l'estradiol donné par la peau.

La réapparition des règles avec la prise du THS (qui sont « artificielles » comme pour la pilule contraceptive, appelées aussi « hémorragies de privation ») n'est pas obligatoire et va dépendre du schéma de prise du traitement. Avant 40 ans, on privilégiera souvent un schéma permettant leur réapparition. Ce n'est pas cependant obligatoire et cela ne rend pas le THS plus efficace. Lorsque les 2 hormones sont données en « combiné », tous les jours (ou 25 jours par mois), il est possible de ne plus avoir de règles.

## **2. Les bénéfices du THS :**

Le THS a fait la preuve de son efficacité dans la correction des symptômes ménopausiques gênants, la prévention de l'atrophie vaginale et de la perte osseuse post-ménopausique ainsi que des fractures ostéoporotiques.

Les études épidémiologiques montrent une réduction des risques d'infarctus du myocarde, d'AVC et de déclin cognitif avec le THS comparativement aux femmes ménopausées précocement (et particulièrement avant l'âge de 40 ans, voire 45 ans) non traitées. Dans cette situation, la mortalité est également significativement plus faible chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées.

## **3. Les risques du THS :**

Les risques du THS donné chez une femme jeune ménopausée et jusqu'à l'âge de 50 ans, sont considérés comme très faibles, de même fréquence (par exemple, pour le cancer du sein) que chez une femme de même âge non ménopausée. Il n'est ainsi pas nécessaire de faire systématiquement des mammographies de contrôle chez une femme très jeune, en l'absence de terrain familial de cancer du sein.

Une 1<sup>ère</sup> mammographie est conseillée à l'âge de 40 ans, puis à un rythme propre à chaque femme jusqu'au début du dépistage généralisé, en fonction de l'état mammaire et des antécédents personnels et familiaux. Un antécédent familial de cancer du sein n'est pas forcément une

contre-indication au THS. Une discussion sera alors utile avec votre médecin.

Chez certaines femmes, il est nécessaire d'adapter les doses des estrogènes non seulement pour permettre un bon confort de vie, mais également pour prendre en compte des risques sous-jacents (notamment mammaire) ou parfois, les raisons de la ménopause chirurgicale. C'est le cas de l'endométriose où très souvent de très faibles doses devront être utilisées pour éviter une éventuelle récurrence.

Dans tous les cas de saignements anormaux, spotting ou métrorragies, il est indispensable de consulter votre médecin pour éliminer un problème utérin ou ovarien. Cela peut être aussi un effet secondaire du traitement à évaluer avec votre médecin.

## **3. La durée du THS :**

Le THS doit être pris au moins jusqu'à l'âge théorique de la ménopause « naturelle » (50 ans). Cela ne veut pas dire qu'il faudra l'arrêter obligatoirement après 50 ans. On se replace alors dans une situation de ménopause « normale » et la poursuite éventuelle d'un THM doit être discutée comme pour une femme qui débiterait sa ménopause à cet âge (voir fiche d'information du GEMVi sur le THM).

## **4. Le traitement estrogénique local :**

Même si le THS est souvent suffisant pour améliorer une sécheresse vaginale, il peut être nécessaire d'y associer un traitement local (notamment si le THS doit être prescrit à faibles doses). Les estrogènes par voie vaginale, habituellement deux à trois fois par semaine et en association avec une application externe de la région vulvaire permettent de conserver la trophicité vulvo-vaginale et de lutter contre le syndrome uro-génital de la ménopause (sécheresse du vagin, infections urinaires fréquentes, envie pressante d'uriner...).

En cas de contre-indication, les hydratants et lubrifiants vaginaux peuvent améliorer le confort sexuel.

## **Les traitements en dehors du THS :**

**Ces traitements ne devraient être envisagés que lorsqu'il existe une contre-indication absolue au THS.**

**Pour les bouffées de chaleur**, l'effet placebo améliore les symptômes dans 50% des cas. Les préparations à base d'herbes ou de plantes, contenant des phyto-estrogènes, de même que l'homéopathie, peuvent être prescrites.

La Haute Autorité de Santé met en garde contre les phyto-estrogènes en précisant qu'ils ne sont

pas bien évalués et contre-indiqués en cas de cancer du sein.

Votre médecin peut vous proposer d'autres traitements, mais seule la béta-alanine, dont l'efficacité est limitée, a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des bouffées de chaleur.

**En conclusion**, une ménopause survenant avant l'âge « normal » de 50-51 ans et quelle qu'en soit sa cause doit être considérée comme anormale et à ce titre, doit être traitée. C'est particulièrement vrai avant l'âge de 40 ans où les risques de santé (maladies cardio-vasculaires, risque de troubles cognitifs) induits par la carence hormonale sont nettement plus élevés et surviennent plus précocement que chez une femme ménopausée après 50 ans.

En dehors des contre-indications absolues, **un traitement hormonal substitutif doit être la règle et poursuivi au moins jusqu'à l'âge de la ménopause « normale »**.

En 2017, toutes les sociétés savantes de ménopause tout comme la HAS reconnaissent que la balance bénéfices/risques de ce THS est favorable avec des risques de santé faibles, qui sont les mêmes que ceux d'une femme de même âge non ménopausée.

Un THS le plus physiologique doit être envisagé, même si et notamment chez les femmes les plus jeunes, d'autres formes d'estrogénothérapie peuvent être envisagées.

La dose d'estrogène doit être suffisante pour pallier la carence estrogénique et prévenir le risque associé d'ostéoporose

***Ce document a pour but de vous donner toutes les informations nécessaires pour vous aider à bien vivre votre ménopause et à prendre un THS.***

Dans tous les cas, seul votre médecin pourra choisir avec vous les modalités qui vous conviendront le mieux.

Pour toutes questions complémentaires, consulter le site du GEMVi : [www.gemvi.org](http://www.gemvi.org)



Fiche d'information éditée par le GEMVi en novembre 2017 (copyright réservé)