



Ménopause Précoce

Le pont de vue du rhumatologue

Pr. H. DJOUDI EHS DE DOUERA
ALGER SAERM 28.05.2010



ménopause précoce :

Survenue avant 40 ans d'une insuffisance ovarienne primitive (IOP).

Anglo-saxons différencient :

- ménopause précoce : entre 40 - 45 ans**
- ménopause prématurée avant 40 ans (POF premature ovarian failure).**

Age ménopause fortement influencé par facteurs génétiques.



Fréquence faible :

- 1 % avant 40 ans
- 0,1 % avant 30 ans. °

Cela correspond à:

10 à 30% des cas d'aménorrhées I

4 à 18% des cas d'aménorrhées II°°

° **Coulan et al.** Obstet Gynecol. 1986; 67:604-6

°° **Aiman et Smentek.** Obstet Gynecol; 66:9-14



Précoce (prématurée)

Etiologies diverses :

- ablation des ovaires,
- après la chimiothérapie,
- auto-immune
- causes héréditaires
- autres causes.



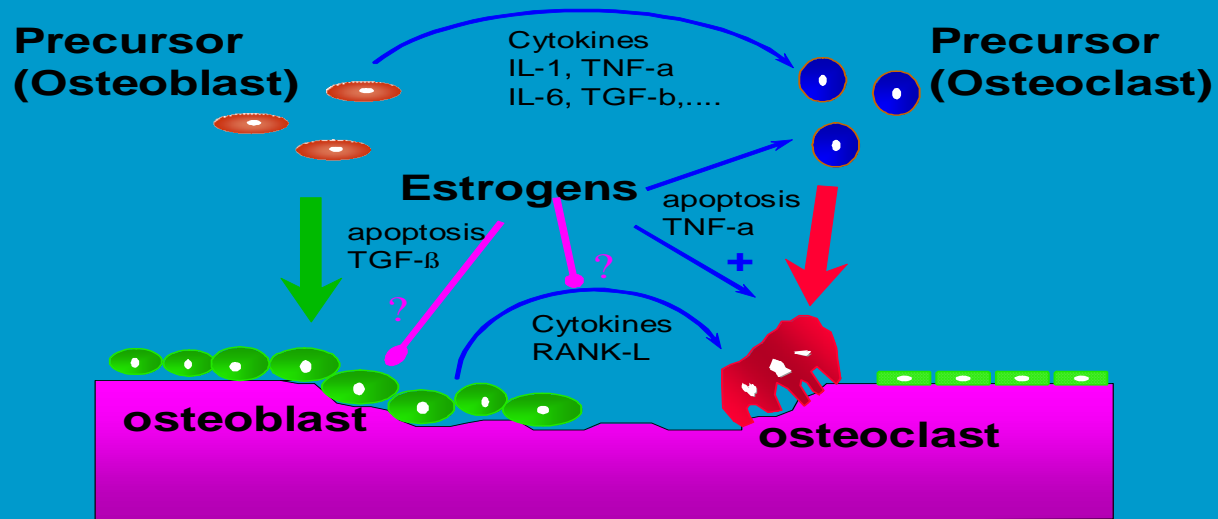
RISQUES M.Précoce (prématurée)

- **Retentissement psychologique**
- **Retentissement cutanéomuqueux**
- **Augmentation du risque CV**
- **Augmentation du risque d'Alzheimer?**
- **Ostéoporose.**

Ce qui est établi

I. Carence estrogénique = facteur reconnu de déperdition osseuse et de risque d'ostéoporose.

Estrogens: mechanism of action in bone





Ce qui est établi

2. Ménopause précoce = facteur de risque supplémentaire



- **espérance de vie plus prolongée / femme ménopausée à 50 ans**

souffrance osseuse + longue de la carence estrogénique ;



Ce qui est établi

- **Perte osseuse annuelle plus importante en cas de ménopause précoce.**
 - **Densité osseuse de femmes ménopausées à $36 \pm 4,5$ ans = $1,19 \pm 0,12$ g/cm²**
/
 - **Densité osseuse de femmes ménopausées à $46,3 \pm 3,8$ ans = $1,09 \pm 0,11$ g/cm²**
- **Perte osseuse annuelle (extrapolée):**
 - .(-) **1,8 % en cas de ménopause précoce contre**
 - .(-) **1,2 % pour une ménopause normale.**



ménopause précoce:
une phase prolongée d'accélération du remodelage osseux aboutissant à une
perte osseuse plus prononcée qu'après une ménopause normale



**Pertes osseuses annuelles plus importantes : 4 %, voire 7 à 9 %
dans les deux années suivant une ovariectomie °**

° Genant HK et coll. Ann Intern Med 1982;97:699-705



Ce qui est établi en termes d'efficacité

Le THS a démontré une efficacité dans :

- . troubles fonctionnels : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs en particulier nocturnes),**
- . Troubles trophiques génito-urinaires,**
- . prévention de l'ostéoporose et des fractures, notamment celles du col du fémur.**



THS et Ostéoporose :

Etude WHI :

- . données d'efficacité**
- . en vraie grandeur avec un vrai**
- . critère d'évaluation, la survenue de fracture,**
- . sur une large population!**
- . après attribution du traitement par tirage au sort.:**

THS et Ostéoporose :

Etude WHI :

1. Confirmations des essais cliniques et études observationnelles



**Effet protecteur des oestrogènes : fracture vertébrale
fracture du col du fémur.**

Bisphosphonates : plus de 70 ans

Raloxifène : fractures vertébrales , pas col du fémur.

2. Effet protecteur toute la durée du traitement.

Après arrêt du traitement:

Reprise de la perte osseuse (1% par an!)

Pente de perte osseuse identique femmes ménopausées non traitées.



THS et Ostéoporose :

Etude WHI :

3. Effet protecteur dû uniquement à l'œstrogène:

- . quelle que soit la molécule**
- . quelle que soit la voie d'administration.**

4. Effet protecteur dépend de:

- . dose**
- . durée de traitement!:**

(effet avec 1 mg per os ou 50 µg transcutanée. 5 ans).

Au delà de 5 ans pas de données.



Ce qui est établi en termes d'efficacité

Le THS n'a pas démontré d'efficacité dans :

la prévention des maladies coronaires, contrairement à ce qui avait été initialement espéré



Ce qui est établi en termes de risques.

Les risques associés à la prise du THS sont :

- .Thrombose veineuse profonde
(risque + important surtout la première année)**
- . Cancer du sein
(risque de survenue est corrélé avec la durée du traitement)**

Réserves:

Sur risque disparaît avec oestrogènes seuls ou associés à progestatif naturel

L'augmentation du risque de cancer de sein observé dans ces études semble résulter de la stimulation de tumeurs préexistantes.

Autres risques :

- . Événement coronarien,
(au cours de la première année de traitement)**
- . Accident vasculaire cérébral.**
- . Cancer de l'ovaire
(Au-delà des 10 premières années de traitement)**

Réserves:

- . THS
particuliers (ECE + MPA)
en continu par voie orale**
- . Patientes ayant un surpoids (27,5KG/m² (HERS) et 28,5Kg/m² (WHI)**
- . Autres associations de THS:**

**Aucun essai randomisé en double insu
meilleure alternative**





Ce qui est établi : prise en charge des ménopauses précoces .

Substitution hormonale doit être réfléchie

- . Posologies,**
- . Voies d'administration**
- . Durée de traitement**
- . Certaines de ses contre indications**
- . Antécédents**
- . Affections et traitements associés**



Ce qui est établi

THS indication *Prévention de l'ostéoporose postménopausique* :.

Méthode d'évaluation de choix du risque d'ostéoporose et de monitoring de son traitement = l'ostéodensitométrie par absorptiométrie par rayon X à double énergie (“**DEXA**”).

Nombreuses alternatives au THS pour prévenir et traiter l'ostéoporose postménopausique.



Bisphosphonates:

Plusieurs études randomisées (avec le clodronate et le pamidronate zolédronate) :

- . Diminution de l'incidence de métastases osseuses,(30%°)**
- . Amélioration de la qualité de vie
(trt adjuvant par BPs)**

III Mode d'action des BPs

Action anti ostéoclastique principale des BPs par apoptose des ostéoclastes



mort cellulaire par 2 actions :

Simple Bisphosphonates

ETD, CLO

P-O-P

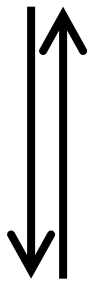
pyrophosphate

P-C-P

bisphosphonate

AMP + PPi

AMP + BP



ATP



ATP-analog

Toxic ATP-metabolite accumulation induces osteoclast apoptosis

Nitrogen-containing Bisphosphonates

RIS, ZOL, PAM, ALN, IBN

HMG-CoA



mevalonate



FPP



GGPP



squalene



cholesterol

N-BP inhibit

Farnesyl

Pyrophosphate
Synthase (FPPS)

Ra
s

C15

Rh
o

Ra
b

Ra
c

C20

Inhibition of FPPS prevents protein prenylation in osteoclasts resulting in improper cell signaling



SERM:

Raloxifène preuve de son efficacité dans:

**Prévention et le traitement de l'OPM.
Risque majoré de BC et de phénomènes
thromboemboliques (tout comme le tamoxifène).**

Influence favorable :
**sur le profil lipidique et une
diminution de l'incidence du cancer du sein
(étude MORE).**



En plus de l'hormonothérapie,

Recommandé:

**l'exercice régulier,
un apport adéquat en calcium alimentaire et ou
une supplémentation
d'optimiser les niveaux de vitamine D pour
prévenir le développement de l'ostéoporose.**



Identification des facteurs de risque d'ostéoporose:



Facteurs de risque

- **AGE: 65 ans**
- **Sexe : action des œstrogènes.**
- **Ethnie : CAUCASIEN > JAUNE > NOIRE.**
- **IMC : < 19 kg/m².**
- **Mode de vie : tabac, alcool, régime pauvre en calcium et absence de sport.**



Facteurs de risque

- **MENOPAUSE / MENOPAUSE PRECOCE : médicale ou iatrogène.**
- **Génétiques : histoire familiale de fractures.**
- **Certains médicaments : corticoïdes +++.**
- **Certaines maladies : endocrinopathies++**



MP avec troubles fonctionnels pas facteurs de risque OP

- THS (patiente)

**dose minimale efficace,
tant que durent les symptômes.**

**Dans cette indication, bénéfice/risque THS favorable à court terme
(moins de 5 ans).**



MP avec facteurs de risque ostéoporose avec ou sans troubles climatériques

**.THS administré
après recherche de facteurs de risque d'OP et (DM0).**



THS instauré le plus précocement possible.

L'effet sur la DM0 augmente avec la dose d'estrogène.

Durée recommandée 5 ans.

--



En cas de CI. :

- . Cancer du sein connu ou suspecté**
- . Autres tumeurs estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (cancer de l'endomètre).**



.Accident thromboembolique veineux en évolution,

.Antécédents thromboemboliques veineux récidivants,

. maladie thrombotique connue chez une patiente non encore traitée par anticoagulant

. Le THS également contre-indiqué :

. Hémorragie génitale sans diagnostic établi,

.Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution,

. Hépatique aiguë ou chronique, antécédents d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques.



BPs ou

Raloxifene



- **MP sans trouble fonctionnel et sans facteur de risque d'ostéoporose**

THS non systématique.

Décision au cas par cas.

**Fonction de la situation et des souhaits de la femme.
(information sur bénéfice risque)**



CAS PARTICULIERS



Cancer du sein

MP:

**Effet secondaire
A visée thérapeutique.**

Installation brutale et souvent définitive

**Symptomatologie souvent aggravée par le traitement:
tamoxifene, anti aromatases**



Inhibiteurs de l'aromatase 3^{ème} génération

Stéroïdien

Exémastase

Aromazine®

Non stéroïdien

Anastazole

Arimidex®

Letrozole

Femara®



Inhibiteurs de l'aromatase 3^{ème} génération

Anti aromatase= bloquent la conversion des androgènes en oestrogènes en périphérie et dans la tumeur



une baisse de 98% de l'estradiol E2, de l'estrone E1 et de l'estrone sulfate E1S



carence profonde et prolongée en oestrogènes

Dowsett M Clin Cancer Res 1995;1:151-5

Geser J Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:102a



Cancer du sein et risque osseux

- **ODDS ratio fracture vertébrale 2,8 si cancer du sein non métastasié / témoin N=352**
- **Evolution DMO colonne - 8% à 1 an si aménorrhée après chimiothérapie**

- **Karis JA Br J cancer 1999;79/1179-81**
- **Shapiro C. C J Clin Oncol 2001; 15:3306-11**



Protection de l'os

Repérant la fragilité de l'os

Etude de la, DMO et des facteurs de risque

Traitant si besoin avec les BPs Risédronate ou alendronate



LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE ET MENOPAUSE

Etat des connaissances

(LES) maladie inflammatoire à forte prépondérance féminine (Sex ratio global 7:1)..

Rôle certain hormones sexuelles dans la survenue et/ou l'aggravation du LESI

Risque de poussées induit par:

**les pilules œstroprogestatives,
la grossesse et le
post-partum.**



LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE ET MENOPAUSE

Etat des connaissances

Activité du LES diminue avec l'âge

Moins de 10% après la M

Peu d'études ont été consacrées à la ménopause.

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE ET MENOPAUSE

Influence de la ménopause activité du LES mal connue.

**Mok et coll ° 2 groupes de LES ménopausés:
34 avant ménopause et 17 après**

⇒ chez LES était apparu tôt.

Taux Intensité des rechutes chez les LES apparus après la ménopause

A l'inverse,

**Sanchez-Guerrero et coll°, étude sur 19 LES
Aucune influence significative de la ménopause sur l'activité du LES.**

°Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Menopause and flares of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:S65.

°°Sanchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Diaz J. Effect of menopause over disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998;41:S66.

La MP peut survenir dans LES.

Maladie lupique responsable

- aménorrhée et
- ménopause précoce par des mécanismes théoriques variés:
anticorps anti-tissu, anti-hormones°
atteinte possible des vaisseaux à destinée glandulaire;
traitement immunosuppresseur °°, °°, °°

- - ° Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, Yoshinari NH, Bonfa E. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? J Rheumatol 1999;26:1087-93.
 - °° Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993;119:366-9.
 - °°° McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 1996;55: 224-9.
 - °°°° Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheum 1998;41:831-7.



Age moyen à la ménopause 2 séries:

- **40 ans (24 et 52 ans) ° ,**
- **41 ± 8 ans, soit 7 ans de moins que la population générale.**
- **½ cas MP °° .**

°Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831-7.

°°Mok CC, Lau CS, Ho CTK, Lee KW, Mok MY, Wong RWS. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998;27:342-6.

MP:

⇒ **risques d'ostéoporose déjà induite par le lupus lui même^{°°°}, la corticothérapie prolongée supérieure à 7,5mg/j^{°°°}, l'héparinothérapie et/ou d'éventuels aliments prolongés.**

MP

⇒ **effets athérogènes de la corticothérapie prolongée, de l'hyperlipidémie, 'un éventuel diabète sucré, de l'obésité et de l'hypertension artérielle**

Une insuffisance coronarienne 6 à 9% séries cliniques et 22 à 45% des cas^{°°°°} l'autopsie.

^{°°°}Teichann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. Rheumatol Int 1999;18:137-40.

Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999;26:310-7.

^{°°°°}Bukley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. Am J Med 1975;58:243-64.



THS jusqu'à présent considérée comme contre-indiquée au cours du LES.

17 β -estradiol du TSH

dose cent fois moindre/ grossesse

Sixième /contraceptif oestroprogestatif microdosé

Cinquième du pic menstruel

Résultats contradictoires

Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993;119:366-9



Etude prospective multicentrique (USA) (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment : SELENA)

217 femmes lupus stable sans anticoagulant de type lupique, de taux élevés d'anticardiolipines sans atcds épisode thrombotique lié au syndrome des antiphospholipides.

Données parcellaires :

.pas ⇒ significative marqueurs coagulation chez LES (30)

5% poussées sévères (16 poussées chez 11 patients)

193 de poussées moyennes à modérées (cutanées et articulaires)

sans que l'on sache pour l'instant dans quel groupe elles sont éventuellement prédominantes °°°

° Petri M, Buyon J. Flares in the SELENA hormone replacement trial. Arthritis Rheum 1999.

°° Petri M, Buyon J, Magder L. Biochemical markers of coagulation with estrogen exposure in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999



En cas de contre-indication absolue au TSH

**Surcharge vitamino calcique (800 unités/jour de Vitamine D et 1g à 1g 5 de calcium/jour)
+ bisphosphonates.**

GOUGEROT-SJÖGREN ET MENOPAUSE

Rôle dans la pathogénie, l'évolutivité et le traitement du GS des hormones sexuelles.

Les estrogènes :

- favoriserait expérimentalement l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires ° .
- un effet délétère sur le film lacrymal et pourrait favoriser la survenue d'une sécheresse oculaire°° .

Amélioration des lésions T dépendantes (vascularite rénale°°°)

„ Pas de données cliniques publiées sur les THS.

° Sullivan DA. Sex hormones and Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1997;24:S17-S32. Ahmes SA, Aufdemorte TB, Chen °°JR, Montoya AI, Olive D, Talal N. Estrogen induces the development of autoantibodies and promotes salivary gland lymphoid infiltrates in normal mice. J Autoimmunity 1989;2:543-52.

°°°Schamberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. JAMA 2001;286:2114-9.



PRUDENCE

Autre thérapeutique que TSH

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET MENOPAUSE

PR = facteur de risque de OP

PR= facteur de risque CV

Risque fracturaire accru, en partie lié:

**à une diminution de la masse osseuse favorisée par
la baisse d'activité physique,
la durée et l'évolutivité de la maladie,
la corticothérapie,
la sécrétion de cytokines...**

**. Si théoriquement les estrogènes devaient améliorer la PR
(amélioration de la PR lors de la grossesse, sous pilule OP, après la
ménopause), les données cliniques semblent moins convaincantes °, °°, °°°°**

°Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:902-6.

°°Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53:112-6

°°°° Van den Brink HR, Lems WF, Van Everdingen AA, Bijlsma WJ. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1993;52:302-5.



PR.

Le THS apparaît donc comme une mesure adjuvante souhaitable au moment de la ménopause chez la femme atteinte de PR.

Certaines patientes semblent toutefois non-répondeuses nécessitant vraisemblablement une adaptation thérapeutique individualisée.



Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est donc;

- . très controversé dans le lupus,**
- . non évalué dans le Gougerot-Sjögren (GS) et**
- . recommandé dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).**



CONCLUSION




MP

Fréquence faible

Causes multiples

Risques divers qui doivent être évalués dont l'ostéoporose

- **Prise en charge repose sur l'évaluation du risque fracturaire**
- **THS à envisager en première intention**

- 
- **Le traitement doit être individuel.**
 - **Le bénéfice/risque doit être établi pour chaque femme et réévalué régulièrement, au moins une fois par an.**
 - **Tenir compte des affections et traitement associés.**
 - **Le traitement doit être au moins maintenu jusqu'à l'âge présumé de la ménopause**
 - **Ne pas oublier la supplémentation vitamino calcique .et la lutte contre la sédentarité**

-



Avant d'initier ou de réinstaurer un THS

Examen clinique et gynécologique complet (y compris recueil des antécédents familiaux)

Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) adaptées en fonction des cas individuels.

En cas de CI du THS.

BPs ou un SERM

Quelque soit le traitement suivi et évaluation périodiques (DMO:an)