

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Ménopause précoce et traitement hormonal de substitution:  
une protection à quel prix?**

Luzuy F, Auberjonois K

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (2)*

*(Ausgabe für Schweiz), 10-13*

Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



Homepage:

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Ménopause précoce et traitement hormonal de substitution : une protection à quel prix ?

F. Luzuy, K. Auberjonois

**Résumé :** La ménopause précoce est définie comme une ménopause survenant habituellement avant 40 ans. Cette situation particulière touche environ 1 % de la population féminine. La ménopause précoce augmente clairement le risque ostéoporotique et cardiovasculaire. L'espérance de vie de femmes en ménopause de vie est diminuée de deux ans. Le traitement hormonal de la ménopause devrait être proposé et discuté, qu'elle soit chirurgicale ou naturelle et ceci jusqu'à 50–52 ans (moyenne d'âge de la ménopause en Europe). Il n'y a pas d'évidence scientifique que le traitement hormonal oestrogénique donné pour une période de 4 à 5 ans

augmente le risque du cancer du sein. Cette prise en charge peut radicalement changer la qualité de vie de ces patientes.

**Kurzfassung:** Als prämatüre Menopause gilt eine Menopause, die in einem Alter unter der doppelten Standardabweichung des geschätzten Mittelwerts in der Referenzbevölkerung eintritt. Häufig wird das 40. Lebensjahr herangezogen. Schätzungsweise 1 % der Frauen sind davon betroffen. Eine prämatüre Menopause führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Osteoporose

und kardiovaskuläre Erkrankungen. Frauen mit einer Menopause vor dem 40. Lebensjahr haben eine um 2,0 Jahre kürzere Lebenserwartung. Bei spontanem Erlöschen der Ovarialfunktion oder nach einer chirurgischen Ovariectomie könnte bis zum durchschnittlichen Alter der natürlichen Menopause (in Europa 50–52 Jahre) eine Hormonersatztherapie angeboten werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Brustkrebsrisiko nach vier Jahren durch eine Östrogensubstitution erhöht ist. Die Hormonersatztherapie führt zweifellos zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientinnen. **J Gynäkol Endokrinol 2009 (Schweiz); 12 (2): 10–12.**

## Introduction

Jusqu'en 2002, date de la publication des résultats de l'étude « Women's Health Initiative », la médicalisation des symptômes de la ménopause semble une évidence pour le monde médical et les médias. En 1952, apparaissait sur le marché américain la première substitution hormonale oestrogénique à base d'oestrogènes conjugués équinés. Pendant 50 ans, pas l'ombre d'un doute. Le traitement hormonal de substitution (THS) ne semblait pas remis en question jusqu'en 2002.

En effet, pour les hormones de substitution, il y a eu un avant et un après 2002. Cette étude WHI a introduit dans les débats plus de complexité quand à la décision d'un THS sur la base d'une notion risque-bénéfice, pour les patientes, mais encore plus pour le prescripteur. Et tout particulièrement en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire et le risque du cancer du sein.

Le propos de cet article n'est pas de revenir sur six ans de débats déchaînés, mais de réfléchir sur la situation particulière de la ménopause précoce, qu'elle soit naturelle ou chirurgicalement induite.

## La ménopause précoce

On estime à 1 % les femmes de moins de 40 ans, présentant une ménopause précoce. Un nouveau phénomène prend forme : celui de l'augmentation des cancers gynécologiques chez la femme jeune, que ce soit celui du sein ou de l'ovaire [1]. Cette situation est paradoxale. Ces femmes devraient bénéficier d'une prise en charge de leur ménopause alors que,

**Pour toute correspondance :** Dr Frank Luzuy, Gynécologue-obstétricien spécialiste FMH, Chargé d'enseignement à la Faculté de Médecine de Genève, CH-1204 Genève, 57, rue du Rhône, E-mail : f.luzuy@deckpoint.ch

Dr Katharina Auberjonois, psychiatre et psychothérapeute, spécialiste FMH, E-mail: Katharina.Auberjonois@hcuge.ch

depuis 5 ans, la polémique autour des hormones est toujours aussi excessive. Elle se retrouve prise en otage devant l'incertitude du monde médical sur ce sujet.

Pour une grande partie de ces femmes jeunes, la lecture des médias les dissuade de tout traitement [2]. L'annonce à une femme d'un diagnostic de ménopause précoce peut être vécu comme un drame. Les médecins ne sont souvent pas à la hauteur de la situation [3]. Ce qui ne facilite pas une prise de décision partagée. Enfin, doit-on considérer la ménopause précoce naturelle différemment de celle qui est chirurgicale ? La réponse est probablement non sur la forme mais oui sur le fond.

La ménopause chirurgicale est brusque et a des conséquences rapides sur les maladies chroniques comme le risque d'ostéoporose et le risque cardio-vasculaire. Trop souvent, les conséquences psychologiques sont sous-estimées : dépression, sexualité, qualité de vie. Au fond, se poser la question du THS dans une ménopause précoce revient à se poser la bonne question sur la place de ce traitement en 2009.

## Ménopause précoce et risque cardio-vasculaire

Une augmentation du risque cardio-vasculaire est indéniablement liée à l'apparition d'une ménopause précoce, que ce soit sur le mode naturel ou chirurgical. Pour preuve, cette méta-analyse récente de F. Atshara en 2006 : avec un risque relatif (RR) de 1,25 (95 % CI, 1,15–1,35) et même de 1,38 si on l'ajuste à l'âge et au tabagisme [4]. L'aggravation du risque cardio-vasculaire se fait probablement sur un mode athérosclérotique tel que démontré in vivo chez l'animal avec le modèle de Clarkson [5] ou chez la femme selon les paramètres carotidiens mesurables [6].

L'ovariectomie bilatérale avant 40 ans a des conséquences sur le risque cardiovasculaire et particulièrement le syndrome métabolique. Pour référence, l'étude récemment publiée par une

équipe norvégienne [7] : cette étude de population a mis en évidence une aggravation du syndrome métabolique et une augmentation du score de Framingham : où l'on constate que les patientes ayant eu une ovariectomie bilatérale ont un risque supérieur de 10 % par rapport au groupe contrôle en ce qui concerne le score de risque (22 % vs 15 % ;  $P = 0,005$ ) et une augmentation de 20 % du syndrome métabolique (47 % vs 25 % ;  $P = 0,002$ ).

En dehors du contexte oncologique, la préservation des ovaires avant 50 ans devrait être la règle. D'ailleurs les recommandations 2008 de la Société Américaine de Gynécologie et Obstétrique (ACOG) vont dans ce sens [8]. La ménopause doit donc être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire en soi.

Ceci, par des phénomènes établis : accumulation de graisse au niveau abdominal de type androïde, augmentation de l'index de masse corporelle induisant une diminution de la sensibilité à l'insuline et augmentation de la pression systolique. Les modifications lipidiques en défaveur des LDL sont clairement établies. En cas de symptômes et/ou de ménopause précoce, une prise en charge active par THS semble une possibilité raisonnable.

Deux études récentes confirment cet élément. Les données WHI par classe d'âge montrent un bénéfice pour les patientes 50–59 ans (RR 0,63 ; 95 % CI 0,36–1,09) [9], ces données sont confirmées dans la grande étude d'observation « Nurses' Study » qui conforte ces résultats (RR 0,72 ; 95 % CI 0,56–0,92) [10].

Le dépistage des risques cardiovasculaires de la femme doit être une priorité pour le médecin de premier recours qu'est le gynécologue. Et ceci tout particulièrement chez la femme avant 45 ans.

## ■ Ménopause précoce et risque ostéoporotique

Il n'est pas nécessaire de revenir sur l'action des oestrogènes sur la masse osseuse. La perte de masse est particulièrement corticale et clairement accélérée dans les premières années de la ménopause : 4–5 % par an pendant environ 5 ans [11]

Ce qui nous intéresse en pratique, c'est le risque de fracture. Deux études prospectives se sont intéressées à ce problème. Une étude finlandaise [12], qui concernait 3140 patientes ayant eu une ovariectomie avant 45 ans, a démontré un risque de fracture multiplié par trois (RR 3,64 ; 95 % CI 1,01–13,04). Ceci a été confirmé dans une étude hollandaise [13], basée sur 1624 femmes, avec un risque doublé de fractures (RR 2,47 ; 95 % CI, 1,6–4,6). Ces éléments doivent être pris en compte concernant le calcul individuel de risque, particulièrement périphérique, pouvant toucher les patientes avant 70 ans. Cette situation est bien évidemment encore plus marquée pour les femmes avant 40 ans. Le dépistage et la prise en charge du risque fracturaire devra être entrepris tôt avec une prise en charge médicalisée sur un mode de traitement anti-résorption.

## ■ Ménopause précoce : qualité de vie, dépression et sexualité

Dans une ménopause précoce naturelle, la relation entre équilibre oestro-progestatif et qualité de vie n'est pas claire, au vu de la littérature. Trop de paramètres sont à prendre en compte. Un consensus semble se décider : la période de transition vers la ménopause est une fenêtre de vulnérabilité.

Sur quel mode les oestrogènes peuvent-ils influencer la dépression ? L'hypothèse est que les fluctuations hormonales peuvent influencer les circuits neuronaux qui sont impliqués dans la dépression. Ces faits sont maintenant établis dans les études animales et humaines. Principalement, les oestrogènes exercent un effet agoniste sur l'activité sérotoninergique en augmentant leur récepteur et leur transport [14].

Toutes les femmes ne sont pas sur le même niveau de risque. Selon la grande étude américaine SWAN [15], qui concernait 3200 femmes entre 42 et 52 ans, des facteurs de risque dans les antécédents personnels ont pu être mis en évidence :

- les antécédents d'épisodes dépressifs traités ou non,
- les troubles du sommeil en péri-ménopause,
- les symptômes climatériques importants comme bouffée de chaleur et épisodes de transpiration.

Tous ces facteurs sont des signes d'alarme. Ces facteurs sont également mis en évidence dans la revue exhaustive de l'IMS publiée en 2005 [16].

Concernant les androgènes, ils peuvent être un facteur stabilisant ou aggravant. La chute progressive ou brusque des androgènes influencent la libido, la fatigue et l'état dépressif. Il existe une relation étroite entre le taux de déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS) et la tendance dépressive chez les femmes entre 42 et 52 ans. La DHEA et ses dérivés ont en effet une influence sur les récepteurs GABA, le cortisol et la sérotonine. Il en est de même concernant les taux circulants de testostérone libre [17]. De ces taux de testostérone libre dépendent en grande partie la fonction sexuelle : désir, plaisir, orgasme.

Une relation étroite entre dysfonctionnement sexuel lié à une ménopause chirurgicale ou naturelle est difficile à établir. En effet, lors d'une ménopause chirurgicale, les facteurs sont multifactoriels [18] ; cette ménopause va affecter l'identité, la fonction et la relation sexuelle. Une approche interdisciplinaire médicale et sexologique devra souvent être entreprise.

D'une façon générale, comme précédemment discuté pour le risque cardio-vasculaire et ostéoporotique, les patientes à risque de dépression devraient être identifiées, accompagnées et traitées.

## ■ Conclusion

Le paradoxe du THS – oui ou non dans la ménopause précoce prend toute sa place dans la situation de plus en plus fréquente de l'ovariectomie bilatérale prophylactique ! De nombreux articles ont essayé d'éclairer récemment la situation des patientes porteuses d'une mutation BRCA-1/2. La qualité de vie

de ces patientes post-chirurgicales est préoccupante. Aussi bien en terme de risque cardio-vasculaire, qu'osseux mais également pour leur qualité de vie.

Est-il licite de leur proposer un THS ? La réponse est : Oui. Rebheseck a récemment mis en évidence que dans l'étude Prose [19] un THS n'altérait pas l'espérance de vie des patientes porteuses d'un BRCA 1/2 après ovariectomie prophylactique. Dans cette étude 462 femmes porteuses de la mutation ont été opérées puis évaluées avec ou sans THS. Il n'y avait pas de différence à 4 ans de surveillance (RR 0,40 ; 95 % CI 0,18-0,92 vs 0,37, 95 % CI 0,14-0,96).

Depuis 2006, la société américaine d'oncologie [20] propose que la question du THS post-ovariectomie soit discutée et proposée aux patientes. Concernant la ménopause précoce naturelle, sous couvert d'une évaluation risque/bénéfice, le THS sera proposé conformément aux recommandations récentes [21] pour une durée pouvant aller jusqu'à 50-52 ans d'âge, ce qui correspond à l'âge habituel de la ménopause dans nos pays industrialisés. Le débat du tout hormone à la ménopause est révolu. Les oestrogènes sont proprement protecteurs dans beaucoup de domaines avant l'âge de 50 ans.

La ménopause précoce naturelle doit être l'occasion de nous intéresser aux facteurs de risques multiples que traversent les femmes à partir de 40 ans. La ménopause chirurgicale prophylactique soulève malgré tout encore beaucoup de questions. Ceci ne doit pas nous empêcher d'en débattre avec nos patientes.

### Aspects pratiques

- La ménopause précoce (avant 40 ans) doit être considérée comme une situation particulière en terme de risque cardiovasculaire et ostéoporotique.
- Le traitement hormonal de substitution doit être une alternative possible et systématiquement discuté avec les patientes en ménopause précoce.
- Selon dernières études, même chez les patientes à prédisposition génétique type BRCA 1, un traitement hormonal, si possible oestrogénique seul, peut être envisagé sans effets dans la balance bénéfices/risques.

### Bibliographie :

1. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 890-6.  
 2. Ng C, Sacks G, Turner C, Reddy N, Panay N. Impact of alarmist media on HRT use

for premature menopause. Abstracts of the 20<sup>th</sup> Meeting of ESHRE, Berlin Germany. *Hum Reprod* 2004; i.42.  
 3. Groff AA, Covington SN, Haverlson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005; 83: 1734-41.

4. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.  
 5. Clarkson TB. Controversies about HRT. Lessons from monkeys modes. *Maturitas* 2005; 51: 64-74.  
 6. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: the Troms Study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 525-30.  
 7. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-29). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 377-83.  
 8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 231-41.  
 9. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.  
 10. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.  
 11. Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, et al. Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss: results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas* 2006; 55: 317-24.  
 12. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, et al. Risks of perimenopausal fractures - a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 624-8.  
 13. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1172-80.  
 14. Stahl S. Effects of estrogen on the central nervous system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 317-8.  
 15. Bromberger JT, Harlow S, Avis N, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2004; 94: 1378-85.  
 16. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fr R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007; 10: 448-65.  
 17. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836-45.  
 18. Davis S, Papalia M, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 569-77.  
 19. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-10.  
 20. Armstrong K, Sanford Schwartz J, Randall T. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 Mutations: A Decision Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1045-54.  
 21. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. on behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267-72.

### Docteur Frank Luzuy

De 1975 à 1981, étude de Médecine à Lausanne et à Genève. Diplômé de Médecine de l'Université de Genève en 1982, thèse à l'Université de Genève en 1991. De 1982 à 1987, formation en chirurgie. De 1987 à 1994, assistant puis Chef de Clinique à la maternité de Genève et à l'Hôpital Régional de Sion. Depuis 1994, chargé de cours à la Faculté de Médecine de Genève.

Le Dr F. Luzuy est membre de nombreuses sociétés médicales, particulièrement dans le domaine de la ménopause pour les Sociétés françaises, américaines et suisses ainsi que l'« international menopause society ». Il collabore comme critique à de nombreuses revues de Médecine et est l'auteur de plusieurs publications. Grand axe de recherche : métabolisme osseux, ostéoporose et substitution hormonale. Substitution hormonale et cancer du sein.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)