

De la périménopause à la ménopause, quel intérêt d'un examen biologique ?

par le Dr Aude BÉLIARD

* Département de Gynécologie
de l'Université de Liège, chef
de service au Centre Hospitalier
du Bois de l'Abbaye, Seraing
abeliard@chu.ulg.ac.be

Chez les femmes de 45-55 ans, l'évaluation de la fonction ovarienne, la confirmation de la ménopause, l'arrêt de la contraception hormonale et l'instauration d'un traitement hormonal de la ménopause sont des questions fréquemment posées. Quel est l'intérêt du recours aux dosages hormonaux pour répondre à ces questions ? Quelle peut être la place des examens biologiques dans le bilan et le suivi de la ménopause en pratique quotidienne ?

Prétest

Vrai Faux

1. Pour établir le diagnostic de ménopause :
les dosages de la FSH et de la LH doivent être couplés
et interprétés ensemble.
2. Les dosages sanguins sont utiles pour établir le
diagnostic de ménopause ou de préménopause,
même si la patiente est réglée serait-ce irrégulièrement.
3. Le dosage de l'œstradiol n'a aucune utilité
chez la patiente ménopausée sous traitement.

Réponses page 27.

ABSTRACT

Do hormonal blood tests provide support to the management of perimenopause? How to diagnose menopause? Should there be a systematic biological assessment before initiating hormonal therapy and to help monitoring it?

Keywords : menopause, vasomotor symptoms, ovarian function, FSH.

RÉSUMÉ

Les dosages hormonaux apportent-ils une aide à la prise en charge de la périménopause ? Comment peut-on diagnostiquer la ménopause ? Faut-il prévoir un bilan biologique systématique avant d'instaurer un traitement hormonal et pour en assurer le suivi ?

Mots-clés : ménopause, symptômes vasomoteurs, fonction ovarienne, FSH.

La ménopause est une étape physiologique de la vie de la femme. La ménopause naturelle correspond à l'arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne et est déterminée après 12 mois d'aménorrhée. La définition est donc rétrospective⁽¹⁾. L'âge moyen est de 51.4 ans. Le tabac peut avancer l'âge de la ménopause de 1 à 2 ans⁽²⁾. Lors de la période de transition ou périménopause entre la période de reproduction avec des cycles ovulatoires et la ménopause installée, des modifications physiologiques apparaissent : irrégularités menstruelles, bouffées de chaleur, troubles du sommeil, sécheresse vaginale, mastodynie. L'étude d'observation SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) a évalué plus de 3000 femmes pré - et périménopausées âgées de 42 à 52 ans pendant 10 ans. Ainsi, il a été observé que 80 % des femmes présentent des bouffées de chaleur avant la ménopause clinique⁽³⁾.

Physiopathologie

Tout d'abord, les cycles restent ovulatoires mais se raccourcissent, conséquence du raccourcissement de la phase folliculaire par accélération de la maturation du follicule. La déplétion folliculaire se poursuit et les cycles commencent à se rallonger et être anovulatoires (≥ 7 jours de différence de longueur par rapport à un cycle normal). 15 à 25 % des femmes, au contraire, n'ont que très peu



de modifications de leurs cycles avant l'arrêt complet. Le flux menstruel peut être réduit (20%), augmenté (29%), plus court (24%) ou plus long (20%). Le phénomène primitif est lié au vieillissement ovarien : diminution de la production d'inhibine B par les cellules de la granulosa suite à la baisse du capital folliculaire. Ceci déclenche une augmentation de la FSH. Il s'en suit une accélération du développement folliculaire avec appauvrissement du capital ovarien et atrophie folliculaire. Ainsi en vieillissant, l'ovaire contient moins de follicules et chaque follicule contient moins de cellules de la granulosa^[4].

La phase de transition commence en moyenne 4 ans avant la fin définitive des menstruations. Des phases d'aménorrhée apparaissent ensuite (≥ 60 jours). Il n'est pas possible de différencier l'aménorrhée postérieure à la ménopause des phases d'aménorrhée de la péri-ménopause. Il n'existe pas de test suffisamment fiable pour prédire les dernières menstruations chez une femme en péri-ménopause, c'est à dire l'âge précis de la ménopause^[5].

Dosages hormonaux

En péri-ménopause, du point de vue hormonal, les valeurs de FSH sont fluctuantes : les valeurs de FSH en début de cycle sont élevées mais variables. Cependant, au gré des fluctuations hormonales, on observe des alternances d'insuffisance lutéale, d'hyper-œstrogénie ou d'hypo-œstrogénie avec leurs symptômes fonctionnels associés et, par intermittence, un cycle normal. Puis, l'hypo-œstrogénie prédomine et les cycles deviennent presque tous anovulatoires^[6].

Vu les fluctuations hormonales habituelles, il n'est pas recommandé de doser la FSH et l'œstradiol en péri-ménopause. Un dosage n'est que la photographie d'un état hormonal à un instant donné. La FSH augmente dans les années qui suivent l'installation de la ménopause puis subit un léger déclin avec l'âge.

Diagnostic

En cas d'aménorrhée en péri-ménopause, le test au progestatif peut être utile afin de ne pas faussement affirmer une ménopause devant une aménorrhée par insuffisance lutéale. Ce test consiste à administrer un progestatif (souvent la dydrogestérone^a

2 comprimés/jour 5 jours ou un dérivé pregnane 1 comprimé/jour pendant 10 jours^b) et à déterminer si l'arrêt du traitement est associé à une reprise des menstruations. Ce test peut être répété pendant 2 à 3 mois consécutivement en cas d'aménorrhée persistante à l'issue du premier mois.

Les dosages hormonaux sont parfois utiles

Quels dosages ?

Certains médecins ont gardé le réflexe du couple «FSH-LH». Le dosage de la LH ne présente aucun intérêt et n'est pas recommandé. L'augmentation de la LH est tardive et moindre. Le dosage de la progestérone est aussi totalement inutile, en dehors de l'évaluation de la qualité du corps jaune en cas de désir de grossesse. L'œstrone devient l'œstrogène dominant à la ménopause mais son dosage n'a aucun intérêt pratique. L'hormone anti-mullerienne est un biomarqueur intéressant mais cette hormone n'est pas dosée en routine et n'est pas disponible de façon standardisée^[7].

Les hormones intéressantes à doser, dans certaines situations cliniques, sont la FSH et l'œstradiol. Si la FSH est basse, quelle que soit la valeur de l'œstradiol, la patiente n'est pas ménopausée. Si la FSH est haute (> 20 UI/L) et l'œstradiol également, la patiente n'est pas ménopausée. L'œstradiol bas ($< 10-20$ pg/ml) associé à une FSH élevée plaide pour une ménopause. En cas de ménopause avancée la FSH est en général élevée (70 à 100 IU/L). Toutefois, il faut garder en mémoire qu'aucune valeur isolée de FSH ne donne la certitude absolue que la femme est ménopausée, ces dosages sont à répéter à 3 mois d'intervalle.

Quelles indications aux dosages ?

- chez la femme hystérectomisée, après endométrectomie ou porteuse d'un système intra-utérin délivrant du lévonorgestrel > 51 ans ;
- chez la femme sous contraception hormonale > 51 ans : doser la FSH et l'œstradiol au 7^e jour d'arrêt de la pilule/patch/anneau juste avant de recommencer la contraception ;
- chez la femme présentant des troubles du cycle comme des ovaires micropolykystiques ;

a. Duphaston®

b. Lutényl®

- chez la femme en aménorrhée sans troubles du climatère. Il faut rechercher les autres diagnostics d'aménorrhée: insuffisance gonadotrope (évaluation de la fonction thyroïdienne, dosage de la prolactine), faible possibilité de grossesse chez la femme active sexuellement sans contraception < 50 ans.

Suivi biologique de la patiente ménopausée

Bilan hormonal

Le dosage de l'œstradiol n'a aucune utilité chez la patiente ménopausée sous traitement. L'adaptation éventuelle de la dose d'œstrogènes se base sur la clinique: diminution de la dose en cas d'apparition de mastodynie, de sensation de gonflement et augmentation de la dose si les bouffées de chaleur persistent 4 semaines après l'instauration du traitement hormonal.

Bilan lipidique et glucidique

Les dosages lipidiques et glucidiques (cholestérol total, HDL_c, LDL_c, triglycérides, glycémie à jeun) sont utiles en fonction de la clinique, de l'histoire personnelle et familiale. Ils permettent aussi de vérifier l'absence de contre-indication d'un traitement hormonal. L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire permet d'orienter la voie d'administration des œstrogènes et d'éviter la voie orale en cas d'élévation des triglycérides ou autres troubles métaboliques. En l'absence de facteur de risque vasculaire, il n'y a pas lieu de reconstrôler le bilan métabolique.

Bilan d'hémostase

La réalisation d'un bilan d'hémostase pré-thérapeutique ne doit pas être proposée à une femme ne présentant aucun antécédent personnel de thrombose veineuse profonde (ou d'embolie pulmonaire). La réalisation d'une étude de la coagulation peut être réalisée, pour la recherche d'une thrombophilie familiale chez une femme ayant déjà présenté un tel accident (surtout s'il est survenu lors d'une grossesse ou au cours de la contraception œstroprogestative) ou chez celles ayant des antécédents familiaux du 1^{er} degré de thrombose veineuse profonde survenue avant l'âge de 45 ans. Les explorations doivent comporter le dosage de l'antithrombine III, de la protéine C et S, le test de la résistance à la protéine C activée, la recherche de la mutation 20210 A de la prothrombine^[8].

Bilan thyroïdien

L'insuffisance thyroïdienne est une pathologie fréquemment rencontrée à la ménopause. L'hypothyroïdie est souvent méconnue à cette période car la symptomatologie peut rester frustrée et certains signes peuvent être attribués à la ménopause par la femme elle-même ou par son médecin (prise de poids, hypercholestérolémie). Au moindre doute le dosage de la TSH s'impose, complété en cas d'anomalie par la T₄ libre et par le dosage des anticorps anti-thyroglobuline dans le cadre du bilan étiologique^[9].

Conclusions

On peut donc retenir que le diagnostic de la périménopause ne repose pas sur la biologie. Les dosages hormonaux sont fluctuants et ne sont d'aucun secours pour aider à la prise en charge des troubles vasomoteurs et des irrégularités menstruelles. En revanche, le sens clinique est primordial. 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. Le bilan hormonal (œstradiol, FSH) garde toutefois son intérêt en périménopause/ménopause dans certaines situations particulières comme chez la femme hystérectomisée ou chez la femme sous contraceptif hormonal après de arrêt de celui-ci. La réalisation d'un bilan sanguin glucido-lipidique n'est pas obligatoire chez la femme sans antécédent cardiovasculaire ou métabolique mais il oriente la voie d'administration des œstrogènes si un traitement hormonal est envisagé et permet le dépistage et la prise en charge d'un certain nombre de troubles métaboliques à cette période charnière de la vie de la femme.



Références bibliographiques

1. OMS, Série de rapports techniques : Recherche sur la ménopause : bilan de la décennie 90, Genève 1996.
www.who.int/iris/handle/10665/42021
2. Lu S, Lijun T, Fang Y, Yi L, Xi L, Hong-Wen D et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause* 2012; 19 (2): 126-132
http://www.medscape.com/viewarticle/757803_3
3. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA et al. Factors related to age at natural menopause : longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (1): 70-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698989/>
4. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause : the key role of ovarian function. *Menopause* 2008; 15 (4): 603-612.
http://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2008/15040/Cycle_and_hormone_changes_during_perimenopause_.5.aspx
5. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman : endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142 : 121-131.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076013001581>
6. Tepper PG, Randolph JF, MacConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *Journal Clinical Endocrinology Metabolism* 2012; 97 (8): 2872-2880.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410268/>
7. Prior JC and Hitchcock CL., The endocrinology of perimenopause : need for a paradigm shift. *Front Biosci* 2011; 1 (3): 474-486.
8. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res* 2014; 43: 21-32.
9. Del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric* 2014; 17 (3): 225-234.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Le diagnostic de la ménopause ne repose pas sur des dosages biologiques mais bien sur la clinique et l'absence de règles.
2. La recherche de dysfonction thyroïdienne est utile dès la moindre suspicion clinique.
3. Les dosages lipides permettent éventuellement d'orienter la voie d'administration des œstrogènes et le cas échéant d'éviter la voie orale.
4. La FSH et l'œstradiol sont des hormones intéressantes à doser dans certaines situations cliniques.

La Rédaction