

L'hyperandrogénie de la période ménopausique Dr E. Drapier Faure (Lyon)

L'hyperandrogénie de la période ménopausique a été, à ce jour, peu étudiée. Les hypothèses physiopathologiques sont souvent théoriques et non prouvées.

Néanmoins, l'évolution des androgènes pendant cette période a été déterminée

- c'est l'âge, et non la ménopause, qui est responsable d'une diminution progressive de la DRA et de son sulfate.

- l'ovaire post-ménopausique continue de sécréter testostérone et 0 4 androsténédione. Mais il y a diminution de la conversion périphérique; de ce fait on assiste progressivement à une diminution des taux de testostérone et de A androsténédione chez les femmes postménopausées par rapport à celles en période d'activité génitale.

Il n'existe donc pas, physiologiquement, d'hyperandrogénie biologique de la période ménopausique. Tout au plus, peut-on parler d'hyperandrogénisme périphérique, phénomène qui ne s'exprime cliniquement que chez un petit nombre de femmes. Certains auteurs insistent, pour expliquer cet hyperandrogénisme, sur la carence estrogénique puisque l'estradiol à doses pharmacologiques, aurait un effet < anti-androgène >. De ce fait, la diminution de l'estradiol en période ménopausique, d'après ces auteurs, pourrait diminuer la SHBG et donc être responsable d'une augmentation de la testostérone libre.

Quoiqu'il en soit, pour s'exprimer, l'hyperandrogénisme de la période ménopausique doit survenir très probablement sur un terrain prédisposé (génétique, obésité, hyperinsulinisme, diabète) et être éventuellement stimulé par une cause iatrogène (progestatif quel qu'il soit).

Les manifestations cliniques

motifs de consultation, diffèrent avec le statut ménopausique.

* L'acné : elle n'existe jamais en postménopause, mais peut réapparaître en périménopause ou être déclenchée par des progestatifs ou des corticoïdes. Elle sera toujours différenciée de la < rosacée > dénommée à tort acné rosacée.

* L'alopécie androgénogénétique est fréquente en périménopause et en postménopause. Bien sûr, elle découle d'une longue période de simples chutes de cheveux qui n'ont certainement pas été prises en charge. Plus l'âge avance, plus de simples facteurs de sénescence peuvent être responsables d'alopécie postménopausique.

* L'hirsutisme vrai, apparu en période ménopausique, est rarissime et doit alors inciter à la recherche d'une tumeur ovarienne ou surrénalienne ou d'un syndrome de Cushing. Il s'agit plutôt d'une simple hypertrichose, en fait localisée au niveau de la lèvre supérieure et/ou du menton : simple duvet ou poils durs.

Le bilan hormonal

se révélera, dans la majorité des cas, inutile. En cas d'alopécie, on doit éliminer une dysthyroïdie, une carence martiale, voire un syndrome de Cushing (si d'autres signes cliniques sont présents).

Quoiqu'il en soit, si un doute persiste quant à une pathologie sous-jacente, le dosage de la testostérone suffit en première intention pour orienter vers une tumeur. On doit alors garder à l'esprit que les taux, admis comme normaux, sont différents en péri et en postménopause.

Le dosage du cortisol libre urinaire sur 24H permettra d'éliminer l'hypothèse d'un syndrome de Cushing.

La prise en charge thérapeutique

dépendra du symptôme et du statut hormonal: ménopause confirmée ou non.

La plupart du temps, les femmes se plaignent d'un symptôme (acné ou alopécie ou hypertrichose) ; plus rarement elles se plaindront de plusieurs symptômes associés.

• Les traitements non hormonaux

Ils restent essentiels, par voie topique ou systémique, qu'il s'agisse de l'acné ou de l'alopécie. Si l'hypertrichose se réduit à quelques poils (menton, lèvre supérieure), l'épilation semble le traitement le plus simple.

• Les traitements hormonaux

+ en périménopause, on peut prescrire de l'acétate de cyprotérone, ou de la spironolactone au traitement pris non modifié.

+ en postménopause

O si la femme prend un traitement substitutif, le progestatif peut être Androcur® (1/4 à 1/2 comprimé/jour). On peut aussi prescrire de la spironolactone.

O si la femme ne prend pas de traitement substitutif, on peut le lui conseiller. En effet, sous l'influence des estrogènes, la SHBG augmente et donc la testostérone libre diminue.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Les Hyperandrogénies, Compte rendu de Congrès Lyon 1997, *Reprod. Hum. et Horm.* 1998, XI, 1.

- Ala-Fossi S.I., Mäenpää J., Aine R., Punnonen R. Ovarian testostérone secreting during perimenopause. *Maturitas* 1998, 29, 239-45

- Conn J.J., Conway G.S., Severe virilization in a postmenopausal woman. *Current opinion in Obst. Gynecol.* 1996, 8, 385-9

- Jamin C. Les hyperandrogénies fonctionnelles de la péri et de la postménopause. *Reprod. Hum. et Horm.* 1998, vol XI, N°1, 69-74

- Mores K.G., Theile H. Colagiuri S. Postmenopausal idiopathic hirsutism. *Ménopause : J. Nains* 1994, vol I, 4, 205-9.

Traitement hormonal substitutif à qui? Quels bénéfices en attendre? C.Jamin, Paris

Le traitement hormonal substitutif (THS) a deux objectifs principaux:

- passer la période de mutation hormonale dans les meilleures conditions.
- prévenir les conséquences à long terme de la carence estrogénique.

La tolérance de la privation hormonale est très variable d'une femme à l'autre. Cette variabilité de tolérance n'a pas d'explication nette: susceptibilité individuelle, facteurs socio-économiques, culturels, raciaux, climatiques etc. Toujours est-il que certaines femmes passent allégrement de l'état de fonctionnement ovarien normal à la ménopause sans le moindre symptôme, alors que d'autres vivent un véritable enfer, souvent dominé par des bouffées de chaleur subintrantes. Tout existe entre ces deux extrêmes. Savoir qui doit être traitée, à quelle dose, sur quelle durée découle directement de l'interrogatoire.

A long terme apparaissent les complications redoutables de la carence estrogénique que sont l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, coronariennes en particulier peut-être les démences, dont la maladie d'Alzheimer. Leur prévention nécessite des traitements de très longue durée et des doses d'estrogènes minimale. La logique voudrait que l'on détermine dès l'âge de la ménopause qui devra bénéficier d'un THS pour ne pas exposer des femmes sans risques à d'éventuels effets secondaires du THS.

Déterminer qui est à risque d'ostéoporose peut être approché avec une fiabilité relative par la mesure du contenu minéral osseux. (éventuellement proposé uniquement aux femmes ayant des facteurs de risque cliniques). Cette approche peut être renforcée par la détermination du renouvellement osseux : ostéoformation (ostéocalcine), ostéorésorption (N télopeptides). Cependant le caractère prédictif de ces mesures a des limites:

- la fiabilité de la prédiction fracturaire est discutée, en tout cas non absolue.
- l'efficacité anti-fracturaire du THS ne passe probablement pas uniquement par un effet osseux.
- les mesures devraient être répétées à espace régulier pour nombre de femmes.
- le coût de ces explorations systématiques n'est pas supportable par la société.

La maladie coronarienne est multifactorielle et la carence estrogénique n'en représente qu'un des aspects. La prédiction du risque est difficile, la prise en compte des associations des facteurs de risque étant primordiale.

Schématiquement on peut évaluer:

- le risque athéromateux par les mesures des facteurs de risque classiques: antécédents familiaux, diabète, tabagisme, HTA, sédentarité, anomalies lipidiques au premier rang desquelles hyperLDLémie...
- le risque thrombotique par la mesure :du HDL cholestérol, des triglycérides, du morphotype du facteur VII, du fibrinogène et du PAIL

Les limites de ces prédictions sont encore plus importantes que pour l'ostéoporose.

Pour les démences la preuve de l'efficacité préventive du THS manque, et les marqueurs du risque de survenue sont quasi inexistant.

Le THS a d'autres bénéfices: cutanés, génito-urinaires, libido, prévention du cancer du côlon dont on doit tenir compte dans l'évaluation du bénéfice d'un THS à long terme.

Dans l'autre plateau de la balance il faut évaluer les risques du THS. Le mieux documenté est le risque thromboembolique veineux sous estrogènes oraux. Celui ci augmente avec l'âge, pour probablement devenir significatif à l'âge où les bénéfices du THS sont attendus. Parmi les autres risques potentiels, le plus redouté est le cancer du sein. Sa réalité est encore sujet à discussion. Il faut ajouter l'hypothétique augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Mais on parle peu d'un risque pourtant majeur: le risque iatrogène. En effet la surveillance attentive à laquelle les femmes traitées sont exposées entraîne un nombre important d'actes médicaux dont les retombées sont difficiles à évaluer. Cette surveillance accrue a bien évidemment des aspects positifs mais aussi des conséquences de portée inconnue. Citons les explorations endométriales engendrées par les saignements, les échographies pelviennes injustifiées, les mammographies difficiles à interpréter du fait de l'augmentation de densité des seins sous THS... Enfin il ne faut pas oublier dans ce bilan d'ajouter les actes médicaux et surtout chirurgicaux parfois nécessaires à la prescription du THS, comme par exemple les hystérectomies imposées par des pathologies endométriales ou myométriales estrogéno-induites.

A l'issue de cette énumération non exhaustive de nos incertitudes, on peut affirmer que:

- il est impossible de prédire individuellement à 50 ans les risques majeurs liés à la carence hormonale prolongée.
- les coûts de ces tentatives de prévision sont insupportables pour la société
- les risques de la carence prolongée en estrogènes ne sont pas concentrés sur une faible proportion de femmes mais sont au contraire très dispersés, à tel point que l'immense majorité des femmes tirera au moins un bénéfice du THS.
- la majorité des inconvénients peut être évitée par une pratique médicale intelligente.
- aucun des grands risques du THS n'est prouvé.

De ce fait la conduite actuelle qui consiste à proposer ce traitement à doses efficaces à la très grande majorité des femmes sans discrimination ni évaluation préalable est justifiée.