

# Diane a 45 ans

## La périménopause, une transition à apprivoiser

*Marie-Andrée Champagne*

**Diane consulte pour des bouffées de chaleur, des cycles irréguliers et une aggravation de son état dépressif malgré un traitement par des antidépresseurs.**

- **Comment son médecin peut-il l'aider à voir clair dans tous ses symptômes ?**
- **Peut-il demander des examens pour établir un diagnostic ?**
- **Quels traitements peut-il lui offrir pour améliorer son état ?**

**L**A PÉRIMÉNOPAUSE, souvent nommée à tort préménopause, est un ensemble de malaises physiques et psychologiques liés à des fluctuations hormonales et à des cycles menstruels irréguliers, d'une durée de deux à huit ans. C'est donc la transition entre le début des perturbations du cycle ovulatoire jusqu'à un an après la dernière menstruation, l'âge moyen du début de cette période étant de 45,1 ans<sup>1,2</sup>.

Durant la périménopause, l'ovaire vieillissant produit des œstrogènes de façon irrégulière et anarchique. L'ovulation se fait plus rare et, par conséquent, l'absence de corps jaune provoque une baisse du taux de progestérone. Cette chute hormonale touche aussi les

androgènes, la progestérone étant un précurseur des œstrogènes et des androgènes.

On y rencontrera deux phases hormonales assez distinctes :

- Une première, caractérisée par une réaction exagérée et erratique de l'ovaire à la stimulation de la FSH (dysovulation) avec hyperœstrogénie, suivie d'une hyperœstrogénie relative par insuffisance lutéale progressive<sup>3,4</sup>.
- Une seconde phase suivra, celle de la résistance du follicule ovarien à la FSH qui entraîne une hypo-œstrogénie<sup>3,4</sup>. Il se produit des perturbations hormonales à tous les niveaux où des sites deviennent en carence de l'une ou l'autre hormone.

### **Comment distinguer l'hyperœstrogénie et l'hypo-œstrogénie chez la même personne ?**

#### *Hyperœstrogénie relative*

Le tableau I énumère les symptômes de cette première phase. Souvent, malgré une hyperœstrogénie générale relative, les femmes se plaignent de symptômes

*La D<sup>re</sup> Marie-Andrée Champagne, omnipraticienne, exerce à Joliette en pratique privée. Elle est, de plus, responsable de la cellule lanauchoise du Réseau de Médecine Sexuelle du Québec (RMSQ). Elle est l'auteure de deux livres de vulgarisation médicale, La ménopause ou le remplacement hormonal et L'hormone du désir, tous deux publiés chez Libre Expression.*

**La périménopause compte deux phases. La première est caractérisée par une réaction exagérée et erratique de l'ovaire à la stimulation de la FSH (dysovulation) avec hyperœstrogénie, suivie d'une hyperœstrogénie relative par insuffisance lutéale progressive. La seconde phase est caractérisée par la résistance du follicule ovarien à la FSH qui entraîne une hypo-œstrogénie. Les symptômes varieront suivant ces phases.**

Repère

### Tableau I

#### Symptômes de perturbations œstrogéniques<sup>1,3,4</sup>

##### Hyperœstrogénie

- Mastalgies
- Ballonnement
- Prise de poids
- Œdème
- Douleurs aux jambes
- Irritabilité parfois extrême
- Douleurs abdominales
- Myalgies et arthralgies
- Irritation fréquente des tendons : épicondylites, bursites
- Cycles courts
- Menstruations abondantes
- Caillots
- Diminution du désir et de la libido

##### Hypo-œstrogénie

- Bouffées de chaleur
- Sueurs nocturnes
- Fatigue importante et insomnie
- État dépressif
- Perte de mémoire
- Difficultés de concentration
- Céphalées
- Peau sèche
- Troubles de la vision, yeux secs
- Sécheresse du vagin et des autres muqueuses telles que les voies respiratoires
- Cheveux secs et chute accentuée
- Douleurs articulaires et osseuses
- Palpitations cardiaques
- Dyspareunie
- Vulvovaginites et cystites à répétition
- Périodes d'aménorrhée fréquentes : cycles plus longs, menstruation plus courte

vulvovaginaux, signes d'une carence hormonale au niveau du plancher pelvien. Des symptômes de cystites et de vulvovaginites à répétition, de dyspareunie, de coïtalgie et de sécheresse vaginale sont présents. À ces problèmes locaux qui nuisent à leur vie sexuelle s'ajoute souvent une baisse du désir, de la li-

### Tableau II

#### Diagnostic différentiel de la périménopause

- Hypothyroïdie
- Diabète
- Anémie par carence martiale
- Dyscrasie sanguine
- Syndrome de fatigue chronique
- Collagénoses
- Maladie de Lyme
- Néoplasie sous-jacente
- Dépression majeure
- Insuffisance surrénalienne ou hypophysaire

bido, de la joie de vivre, de l'énergie et de la force musculaire, indiquant aussi une carence androgénique dans plusieurs cas<sup>2</sup>.

#### Hypo-œstrogénie

L'hypo-œstrogénie suit la phase d'hyperœstrogénie relative. Le *tableau I* en résume les symptômes. Les symptômes psychoneurologiques deviennent plus importants en raison de la chute marquée de l'œstradiol aux sites récepteurs du cerveau<sup>5</sup>.

L'œstradiol a un effet direct sur les régions du cerveau qui jouent un rôle dans le sommeil (hypothalamus, hippocampe, région préoptique)<sup>6</sup>. La progestérone joue également un rôle sur les récepteurs d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) de par leur action sédatrice et anxiolytique<sup>5</sup>.

Les symptômes génito-urinaires s'accroissent durant cette phase et risquent d'augmenter les problèmes sexuels<sup>2</sup>. La menstruation devient peu abondante, courte et est souvent absente pendant quelques mois, puis est suivie d'une très grosse menstruation.

#### Faut-il procéder à un bilan paraclinique ?

Le *tableau II* énumère les éléments à considérer dans le diagnostic différentiel de la périménopause.

Peu d'examen spécifiques permettent de poser un diagnostic de périménopause, car cette période de

**Des conseils pratiques en ce qui a trait aux habitudes de vie (alimentation saine, activité physique, cessation tabagique, consommation modérée d'alcool) permettront de diminuer certains symptômes de la périménopause et de prévenir les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose<sup>1</sup>.**

fluctuations hormonales peut faire varier de façon importante les résultats des tests. Une anamnèse détaillée et une oreille attentive sont les principaux outils. Le *tableau III* indique des examens de base pour cette période de la vie.

### Quoi offrir ?

Les traitements visent à pallier la carence œstroprogestative et à soulager les symptômes.

### Habitudes de vie

Pour Diane, des conseils pratiques en ce qui a trait aux habitudes de vie (saine alimentation, activité physique, cessation tabagique, consommation modérée d'alcool) permettront de diminuer certains symptômes de la périménopause et de prévenir les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose<sup>1</sup>. Il est bon de lui recommander aussi d'éviter le café, ce qui devrait améliorer la qualité de son sommeil et diminuer ses sueurs nocturnes<sup>1,7</sup>. La prise de calcium, à raison de 1000 mg/j à 1500 mg/j, et de vitamine D, à raison de 400 UI/j à 1000 UI/j<sup>1,7</sup>, en plus de l'apport alimentaire, aide à préserver le capital osseux.

### Bouffées de chaleur

#### ☉ Produits naturels

Certains produits naturels tels que les isoflavones (Promensil™, Phyto-Soya) peuvent être efficaces, surtout quand les symptômes sont légers. Certains, comme le kava ou le millepertuis<sup>7,8</sup>, peuvent être hépatotoxiques<sup>8</sup> ou encore interagir avec d'autres médicaments tels que le Coumadin<sup>MD8</sup>. Une mise en garde s'impose donc.

#### ☉ Médicaments non hormonaux

Certains médicaments, tels que la clonidine et les

antidépresseurs, représentent une solution de rechange pour soulager les bouffées de chaleur et l'anxiété.

#### ☉ Médicaments hormonaux

Dans les cas d'hypo-œstrogénie, la prise d'œstrogènes constitue le traitement de choix, que ce soit sous forme de timbre, de gel ou de comprimé. La voie transdermique évite le premier passage hépatique, et donc les effets sur les marqueurs biologiques intermédiaires agissant sur la coagulation et l'angiotensine. La voie orale présente des effets défavorables en haussant les triglycérides, en activant la coagulation et en augmentant certains marqueurs d'inflammation tels que la protéine C réactive, l'IFN gamma et les cytokines<sup>9</sup>. La voie transdermique serait donc souhaitable chez les femmes souffrant d'obésité, d'hypertension, de diabète et d'hypertriglycéridémie ou chez celles qui présentent des risques de thrombophlébite ainsi que chez les migraineuses à cause de la stabilité des taux sériques d'œstradiol dans la forme transdermique<sup>10</sup>.

**Tableau III**

### Bilan de base en périménopause<sup>12</sup>

Examens	Indications
1. Anamnèse	Permet de préciser la phase de carence hormonale.
2. Examen des seins	
3. Mammographie	À faire en cas d'antécédents familiaux de néoplasie.
4. Examen gynécologique	Renseigne sur la sécheresse vaginale, l'atrophie des muqueuses, la présence de cystocèle, de rectocèle et de fibromes. Une cytologie peut être faite.
5. Dosage de la FSH > 30 UI/l et de l'œstradiol < 25 pmol/l	À faire trois mois consécutifs, chez les femmes hystérectomisées.
6. Dosage de la TSH	Permet de vérifier la présence d'une hypothyroïdie, fréquente à cet âge.
7. FSC	Permet de vérifier la présence d'une dyscrasie sanguine.
8. Dosage de la ferritine	Permet de vérifier la présence d'anémie ferriprive.
9. Ostéodensitométrie	À faire en présence de facteurs de risque d'ostéoporose seulement.
10. Test de grossesse	À faire en cas d'aménorrhée depuis plus d'un mois, sans contraception.

**Le traitement hormonal par voie transdermique est préférable chez les femmes souffrant d'obésité, d'hypertension, de diabète et d'hypertriglycéridémie ou chez celles qui présentent des risques de thrombophlébite.**

### Repère

**Tableau IV****Traitements hormonaux locaux pour carence œstrogénique du plancher pelvien<sup>8</sup>**

Produits	Forme	Posologie
Œstrogènes conjugués (Premarin <sup>®</sup> ou CEE)	Crème vaginale	0,5 cc, tous les 2 ou 3 jours, au coucher
Œstradiol (Vagifem <sup>®</sup> )	Comprimés vaginaux	25 µg, pendant 2 semaines, au coucher, 2 fois par semaine par la suite
Œstradiol (Estring <sup>®</sup> )	Anneau d'élastomère de silicone intravaginal	Durée de l'anneau : 3 mois, 5 µg –10 µg d'œstradiol Sûr, car pas d'absorption générale

**Tableau V****Traitements des saignements anarchiques en périménopause**

- Progestérone cyclique (Prometrium<sup>®</sup>, par exemple), à raison de 200 mg pendant 14 jours
- Acide tranexamique (Cyklokapron<sup>®</sup>), de 2 à 3 comprimés de 500 mg, de 3 à 4 fois par jour les premiers jours du saignement
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (utiles aussi dans les cas de dysménorrhée)
- Agonistes de la GnRH
- Danazol (Cyclomen<sup>®</sup>), de 100 mg à 200 mg par jour pendant de deux à trois cycles ; si efficace, continuer pendant six mois
- Ablation de l'endomètre par ballon thermique
- Embolisation de l'artère utérine en présence de fibromes
- Insertion d'un stérilet imprégné de lévonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>)
- Anovulants à faible dose d'œstrogènes chez les non-fumeuses (Minestrin<sup>mc</sup>, Alesse<sup>®</sup>)
- Anovulant de noréthindrone, sans œstrogènes (Micronor<sup>®</sup>)

Adapté du Tableau 1 : Kuntz C. Surviving menopause without HRT. *Can J Diag* 2004 ; 21 (5) : 62-8.  
© 2004 STA HealthCare Communications. Reproduction autorisée.

**Tableau VI****Progestérone et progestatifs existants****Administration cyclique :**

- Progestérone (Prometrium<sup>®</sup>), 100 mg, 2 co, de 12 à 14 jours par cycle
- AMP\* (Provera<sup>®</sup>) 10 mg, 1 co du 16<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour de chaque cycle
- AMP\* (Provera<sup>®</sup>) 5 mg, 1 co, de 12 à 14 jours par cycle

**Administration continue :**

- Noréthindrone (Micronor<sup>®</sup>), 28 jours et reprise
- Injection de médroxyprogestérone (Depo-Provera<sup>®</sup>)
- Dispositif intra-utérin imprégné de lévonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>)

\*Acétate de médroxyprogestérone

**Symptômes du plancher pelvien**

Ces symptômes pourront d'abord être traités localement par des produits non hormonaux. Si des signes de sécheresse vaginale ou d'atrophie des mu-

queuses sont déjà présents, des produits topiques contenant des œstrogènes pourront être prescrits (tableau IV).

**Menstruations anarchiques**

Les menstruations anarchiques pourront être corrigées par les moyens énumérés dans le tableau V, après avoir éliminé une cause sous-jacente : hyperplasie atypique de l'endomètre, atrophie de l'endomètre ou néoplasie (une biopsie permet de préciser le diagnostic), polype endométrial ou fibromes sous-muqueux (l'échographie de l'utérus confirme le diagnostic).

L'échographie peut révéler un endomètre aussi mince que 1 mm à 2 mm (épaisseur normale : de 4 mm à 5 mm) et qui saigne abondamment. Cette atrophie par carence œstrogénique commande l'ajout d'œstrogènes.

● **Progestatifs et progestérone (tableau VI)**

En période d'hyperœstrogénie relative, la prise cyclique de pro-

gestatifs ou de progestérone naturelle micronisée (Prometrium<sup>®</sup>) diminue les saignements, tout en soulageant les symptômes de surcharge en œstrogènes (tableau I). Toutefois, lorsque survient la période d'hypoœstrogénie, les progestatifs ne suffisent plus sans ajout d'œstrogènes.

Les progestatifs pris de façon continue peuvent aussi être une solution, tout en offrant un moyen de contraception<sup>4</sup>. Sous forme orale, Micronor<sup>®</sup> pourra être recommandé à la fumeuse ou à la femme qui souffre d'obésité. Le stérilet Mirena<sup>®</sup>, dispositif à libération continue de lévonorgestrel, pourrait également être suggéré<sup>4,7</sup>. Il présente le double avantage d'offrir un moyen contraceptif fiable, tout en diminuant les ménorragies. (voir l'article du Dr Bérubé intitulé « La contraception à 35 ans : est-ce si différent ? »). Par la suite, des œstrogènes seront ajoutés selon les symptômes<sup>4</sup>.



Il est préférable de commencer par de petites doses, car elles peuvent s'avérer efficaces chez plusieurs femmes. Les doses standard quotidiennes sont les suivantes : œstrogènes équinés conjugués à 0,625 mg ou œstradiol à 1 mg par voie orale, un timbre de 50 µg d'œstradiol ou deux jets de gel. Les injections de Depo-Provera® peuvent également être utilisées pour diminuer les saignements<sup>4,7</sup>.

🌀 **Anovulants**

Pour soulager tant les symptômes d'hyperœstrogénie que d'hypo-œstrogénie, les anovulants à faible dose d'œstrogènes, soit 20 µg, (Alesse®, Minestrin<sup>MC</sup> 1/20) s'avèrent un excellent choix, tout en offrant un moyen de contraception sûr<sup>4</sup>, le cas échéant. Il y a trois manières de donner ce médicament : pendant trois semaines avec une semaine de retrait, de façon continue pendant trois mois avec arrêt de 4 à 5 jours (certaines femmes souffrant de SPM, de menstruations abondantes, de dysménorrhée ou qui présentent des céphalées de sevrage)<sup>11</sup> ou pendant trois semaines avec ajout d'œstrogènes durant la semaine de retrait pour celles qui souffrent

**Tableau VII**

**Avantages des anovulants en péri-ménopause**

- 🌀 Régularisation du cycle menstruel
- 🌀 Diminution du risque de cancer des ovaires et de l'endomètre
- 🌀 Diminution du nombre de kystes ovariens fonctionnels
- 🌀 Diminution de la maladie kystique bénigne du sein
- 🌀 Diminution de la fréquence des saignements dysfonctionnels et de l'anémie
- 🌀 Diminution des dysménorrhées et des caillots
- 🌀 Diminution des symptômes de SPM (chez certaines femmes)
- 🌀 Diminution du nombre de grossesses ectopiques
- 🌀 Diminution des infections pelviennes par épaissement du bouchon muqueux
- 🌀 Diminution de la perte osseuse
- 🌀 Diminution du nombre de fibromes utérins

Source : Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Soc Obstet Gynecol Can* 2002 ; 24 (10) : 1-91<sup>1,4,7</sup>

de symptômes d'hypo-œstrogénie (forme transdermique privilégiée pour sa rapidité d'action et sa stabilité sérique). Les avantages de ce traitement sont énumérés dans le *tableau VII*.

Une forme d'anovulants transdermiques est maintenant offerte (Evra<sup>MC</sup>). Il faut appliquer un nouveau

**Contre-indications absolues et relatives des anovulants en péri-ménopause<sup>13,14</sup>**

Contre-indications absolues	Commentaires
🌀 Migraines avec aura ou migraines accompagnées de signes neurologiques	En particulier lorsque les migraines sont apparues à la suite de la prise d'anovulants
Contre-indications relatives	Commentaires
🌀 Usage du tabac	Voir l'article du Dr Jocelyn Bérubé intitulé « Diane a 35 ans »
🌀 Hypertension	La pression artérielle doit être bien maîtrisée par les médicaments. En cas d'augmentation de la pression artérielle, cesser les anovulants.
🌀 Antécédents familiaux de cancer du sein	À discuter avec la patiente : <ul style="list-style-type: none"> <li>🌀 antécédents familiaux de premier ordre touchant deux personnes ou plus : <math>RR = 14^{15}</math> ;</li> <li>🌀 antécédents familiaux de premier ordre touchant une seule personne : <math>RR = 2,2^{15}</math>.</li> </ul>
🌀 Diabète	La régulation de la glycémie est importante.
🌀 Lupus érythémateux	Les anovulants ne sont pas recommandés en cas d'atteinte vasculaire ou rénale.
🌀 Thrombophlébite	Si la thrombophlébite est liée à une immobilisation ou à un traumatisme et que le bilan des facteurs de coagulation est normal, les anovulants peuvent être prescrits.  Si la thrombophlébite est liée à une grossesse ou à la prise d'anovulants, il ne faut pas prescrire d'anovulants, sauf si la femme prend déjà un anticoagulant (la pilule avec progestatifs seulement peut être prescrite).

timbre sur la peau chaque semaine pendant trois semaines suivies d'une période de retrait d'une semaine. Ce timbre contient 20 µg d'éthinylœstradiol et 150 µg de norelgestromine. Il existe également un anovulant administré par voie vaginale, le NuvaRing®, un anneau de polymère qui libère quotidiennement 15 µg d'éthinylœstradiol et 120 µg d'étonogestrel, et qui est inséré dans le vagin et laissé en place trois semaines sur quatre.

Les contre-indications aux anovulants sont énoncées dans le *tableau VIII*. Si aucun des problèmes énumérés n'est décelé, la femme pourra bénéficier d'un anovulant à faible dose d'œstrogènes.

### Voyons ce que nous pouvons faire pour Diane...

Comme Diane est fumeuse et qu'elle n'est pas prête à cesser de fumer, les COC doivent lui être recommandés avec prudence. Cependant, l'insertion d'un stérilet Mirena® serait pour elle un excellent moyen contraceptif, en plus de diminuer ses saignements anarchiques. Comme elle présente des symptômes d'hypo-œstrogénie (bouffées de chaleur, cycles irréguliers et aggravation de son état dépressif), l'ajout d'œstrogènes peut être envisagé. La forme transdermique qui permet d'éviter le premier passage hépatique est préférable à cause du surplus de poids de la patiente, de son hypertension légère et de sa résistance à l'insuline.

**L**A PÉRIMÉNOPAUSE, un « passage obligé » difficile pour plusieurs femmes, représente un défi intéressant pour le médecin qui peut les aider, tant sur le plan physique que psychologique pendant cette période. L'omnipraticien doit bien repérer la vaste gamme de symptômes afin d'offrir à la patiente le bon traitement. Des changements dans les habitudes de vie et des traitements médicamenteux appropriés peuvent, dans certains cas, éviter des interventions gynécologiques et permettre aux femmes d'apprivoiser cette étape de leur vie<sup>4</sup>.

**Date de réception :** 15 janvier 2005

**Date d'acceptation :** 16 mars 2005

**Mots-clés :** périménopause, hyperœstrogénie, hypo-œstrogénie, traitements hormonaux, voie transdermique

## Summary

**The perimenopause. A challenging period.** The perimenopause is a difficult period for many women and a real challenge for physicians. The best way to help your patient is a good understanding of symptoms which are different if the woman is in hyper- or hypoestrogenism. The treatment should be appropriate to each hormonal need.

Keywords: perimenopause, hypoestrogenism, hyperestrogenism, hormonal therapy, transdermal system

## Bibliographie

1. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Soc Obstet Gynecol Can* 2002 ; 24 (10) : 1-91. Site Internet : [www.sogc.org/sogcnet/sogc\\_docs/common/guide/pdfs/osteoMenof.pdf](http://www.sogc.org/sogcnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/osteoMenof.pdf) (Page consultée le 12 janvier 2005).
2. Romm J. Sexuality during the perimenopause, Current Women's Health Report, 2003 ; 3 : 470-4. Site Internet : [www.biomedcentral.com/1534-5874/3/470](http://www.biomedcentral.com/1534-5874/3/470) (Page consultée le 12 janvier 2005).
3. Ménopause, ULP. Faculté de médecine de Strasbourg. Module 5 ; item 55 ; DCEM 2, 2002-2003 ; Vieillesse.
4. Marquis C. Contraception hormonale en périménopause. *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 (1) : 63-7.
5. Behl C. *Estrogen-Mystery for the Brain? Estrogens in neuropsychiatric disorders*. Vienne : Springer-Verlag ; 2001.
6. Dell DL, Stewart DE. Menopause and mood. Is depression linked with hormone changes? *Postgrad Med* 2000 ; 108 (3) : 34-43. Site Internet : [www.postgradmed.com/issues/2000/09\\_00/dell.htm](http://www.postgradmed.com/issues/2000/09_00/dell.htm) (Page consultée le 12 janvier 2005).
7. Davis V. Perimenopause, taking it one symptom at a time. *Can J Diag* 2004 (7) ; 53-8.
8. Kuntz C. Surviving menopause without HRT. *Can J Diag* 2004 ; 21 (5) : 62-8.
9. Rochefort H, Surreau C. Académie nationale de médecine. *Actualisation des recommandations sur la THS du Rapport du groupe de travail sur les THS* ; 2003.
10. Moreau L, Foidard M. L'influence des hormones sur l'apparition des migraines chez la femme. Site Internet : [www.cephalee.be/2000/hormones.htm](http://www.cephalee.be/2000/hormones.htm) (Page consultée le 12 janvier 2005).
11. Spona J et coll. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptive decreases follicular development. *Contraception* 1996 ; 54 (2) : 71-7.
12. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. Évaluation, prise de décision et suivi. *J Soc Obstet Gynecol Can* 2001 ; 87-90.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins. The uses of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *ACOG Practice Bulletins* 2000 ; 18 : 1-14.
14. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Énoncé de principe au sujet du Rapport WHI sur l'utilisation d'œstrogènes et de progestatifs par les femmes post-ménopausées. Figure I pour le diagramme représentant les risques relatifs au cancer de sein ; 5 ; 2002. Site Internet : [http://sogc.medical.org/SOGCnet/pdfs/finalSt\\_f.pdf](http://sogc.medical.org/SOGCnet/pdfs/finalSt_f.pdf) (Page consultée le 12 janvier 2005).

# Périménopause et dépression réfractaire : double malheur ?

Michelle Dumont

**Diane souffre d'une dépression récurrente qui se détériore depuis l'apparition de bouffées de chaleur et de cycles menstruels irréguliers. Peut-on l'aider davantage ?**

ENVIRON 20 % DES FEMMES sont susceptibles de souffrir d'une dépression dans la période de transition vers la ménopause. L'association entre la dépression et la ménopause a été étudiée depuis plus d'un siècle, mais divers problèmes méthodologiques (définition variable des stades de la ménopause, manque d'évaluation psychiatrique systématique, etc.) ont souvent mené à des données non concluantes.

En 2003, l'étude *Harvard Study of Moods and Cycles* a évalué rigoureusement de façon longitudinale la morbidité psychiatrique et les changements du cycle menstruel de femmes avec et sans antécédents de dépression majeure. Cette étude a permis d'établir que le risque de dépression majeure augmente lorsque l'âge de la ménarche a été plus précoce, le flot menstruel a été plus abondant et les cycles ont été irréguliers pendant les cinq premières années des menstruations<sup>1</sup>.

## Les troubles de l'humeur

On constate chez les femmes en périménopause que :

- des symptômes persistants de dépression légère ou subclinique peuvent entraîner des troubles de l'humeur plus graves ;
- le risque d'apparition de symptômes dépressifs est

*La D<sup>re</sup> Michelle Dumont, chargée de formation clinique à l'Université de Montréal, est psychiatre au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et responsable du programme de soins partagés en psychiatrie ambulatoire. La D<sup>re</sup> Dumont est aussi consultante pour le Programme d'aide aux médecins du Québec.*

### Encadré

#### Propriétés antidépressives des œstrogènes

- ↑ fonction sérotoninergique
- ↑ synthèse de la noradrénaline et ↑ l'activité au niveau des récepteurs
- Inhibition de l'activité des enzymes monoamine oxydase et catéchol-méthyl transférase
- ↑ effet modulateur sur les systèmes dopaminergiques ?
- Effet postsynaptique sur les récepteurs sérotoninergiques

plus élevé en présence de symptômes vasomoteurs importants ;

- les femmes ayant des antécédents de dépression sont plus susceptibles de connaître une ménopause précoce que celles du même âge sans antécédents de dépression ;
- les femmes sans antécédents de dépression majeure qui entrent en périménopause sont trois fois plus susceptibles de présenter des symptômes dépressifs que celles du même âge qui restent préménopausées ;
- une longue périménopause, un trouble dysphorique prémenstruel et le départ des enfants de la maison représentent des facteurs de risque de dépression à cette période.

### Stratégies de traitement

Les *Women Expert Consensus Guidelines* (WEG) fournissent pour le traitement du trouble dépressif

**L'hormonothérapie est recommandée comme traitement de première ligne si la dépression est de légère à modérée pendant la périménopause. Les antidépresseurs sont recommandés pour les épisodes dépressifs graves ou récurrents.**

Repère

## Tableau

### Antidépresseurs et bouffées de chaleur : résumé des études

Traitement	Taille de l'échantillon	Population	Dose par jour	Taux de réduction des bouffées de chaleur
Venlafaxine <sup>6</sup> à libération prolongée (Effexor XR <sup>®</sup> )	191	Cancer du sein 69 % avec tamoxifène	37,5 mg	45 %
			75 mg	63 %
			150 mg	55 %
Paroxétine à libération prolongée <sup>7</sup> (Paxil CR <sup>®</sup> )	165	Ménopause	12,5 mg	58 %
			25 mg	63 %
Fluoxétine <sup>8</sup> (Prozac <sup>®</sup> )	81	Cancer du sein 54 % sous tamoxifène	20 mg	50 %
Citalopram <sup>9</sup> (Celexa <sup>®</sup> )	22	Périménopause et postménopause + dépression	20 mg– 60 mg	50 %

chez les femmes en périménopause<sup>2</sup>. L'hormonothérapie est recommandée comme traitement de première ligne par 69 % des experts s'il s'agit du premier épisode à vie de maladie dépressive pendant la périménopause et si la dépression est de légère à modérée. Les antidépresseurs sont recommandés comme traitement de première ligne par la majorité des experts pour les épisodes *dépressifs graves* ou *récurrents*.

Selon des essais contrôlés à double insu, l'hormonothérapie est significativement plus efficace que le placebo pour traiter les maladies dépressives pendant cette période. La rémission de dépression est apparue après huit semaines de traitement chez de 68 % à 80 % des femmes périménopausées sous hormonothérapie contre seulement de 20 % à 22 % des sujets recevant le placebo<sup>3</sup>. Le taux de réponse est comparable quels que soient la gravité, le type de dépression et la présence ou non de bouffées de chaleur.

Chez les femmes ménopausées présentant des bouffées de chaleur et des troubles dépressifs, les antidépresseurs sérotoninergiques représentent le premier choix de traitement. Chez celles qui ne réagissent pas aux antidépresseurs, l'hormonothérapie peut être ajoutée en combinaison.

### Les bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur apparaissent chez de 75 % à 85 % des femmes en péri- et en postménopause. Elles sont parfois très importantes et peuvent durer plusieurs années<sup>4</sup>. Malgré leur prévalence, la physiopathologie exacte n'est pas totalement comprise. Elles reflètent les changements dans la thermorégulation hypothalamique qui apparaissent avec l'installation de l'insuffisance ovarienne<sup>5</sup>. Les œstrogènes, la sérotonine et la noradrénaline ont des afférences au centre de thermorégulation, ce qui conduit à l'hypothèse que les « modifications » de ces neurotransmetteurs et hormones sexuelles causent des bouffées de chaleur. Le rôle physiologique joué par ces neuromodulateurs dans la thermorégulation a conduit à l'emploi des œstrogènes, des ISRS et de la clonidine, un agent alpha-adrénergique central, dans le traitement des bouffées de chaleur. Des antagonistes des récepteurs des œstrogènes sont aussi associés aux afférences sérotoninergiques dans l'hypothalamus, ce qui explique pourquoi les « modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes » (MSRE), tels que le raloxifène et le tamoxifène, peuvent causer des bouffées de chaleur qui répondent aux ISRS<sup>6</sup>.

**Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, des études révèlent que les agents sérotoninergiques permettent d'atténuer les bouffées de chaleur associées au traitement du cancer ou à la ménopause naturelle, en présence ou non de dépression.**

Repère



### Stratégies de traitement

L'hormonothérapie est le traitement le plus efficace contre les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. Les données récentes indiquent que les antidépresseurs sérotoninergiques aussi sont efficaces pour traiter ce symptôme. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, des études révèlent que les agents sérotoninergiques permettent d'atténuer les bouffées de chaleur associées au traitement du cancer ou à la ménopause naturelle, en présence ou non de dépression (tableau).


La vitamine E, le soya, les isoflavones et l'actée à grappes noires (*black cohosh*) ne diminuent pas plus les bouffées de chaleur que le placebo<sup>10</sup>.

### Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil peuvent être aggravés par les bouffées de chaleur nocturnes. Il y aurait une réduction significative de la qualité du sommeil chez 40 % des femmes pendant la périménopause<sup>11</sup> avec des conséquences sur l'humeur et sur la fonction cognitive. Des réveils fréquents ainsi que l'augmentation du sommeil à ondes lentes et des mouvements oculaires rapides (REM) ont été décrits.

### Stratégies de traitement

L'hormonothérapie améliore grandement la qualité et l'architecture du sommeil. Elle réduit le nombre total de périodes d'éveil et augmente le pourcentage de phases REM. Par ailleurs, les antidépresseurs sérotoninergiques peuvent parfois causer de l'insomnie.

**L**A TRANSITION VERS la ménopause est associée à une morbidité importante : symptômes vasomoteurs et somatiques, risques accrus d'ostéoporose et de troubles sexuels ainsi que de symptômes anxiodépressifs. Les répercussions sur la santé publique sont considérables puisque les femmes passeront le tiers de leur vie en postménopause. Étant donné les controverses récentes sur l'utilisation de l'hormonothérapie, les stratégies non hormonales pour traiter les symptômes dépressifs et physiques méritent d'être considérées. 

Date de réception : 17 janvier 2005

Date d'acceptation : 30 juin 2005

**Mots-clés :** périménopause et trouble de l'humeur, bouffées de chaleur et ISRS, bouffées de chaleur et dépression, hormonothérapie et dépression, sommeil, périménopause et humeur

### Summary

**Perimenopause and refractory depression: a double curse?** Strong hormonal variations during the perimenopausal period are associated with a threefold increased risk of depression in certain groups of women. Hot flashes, insomnia, cognitive troubles, sexual dysfunction and depression have a significant impact on the quality of life and social functioning. Hormonal treatment may be more beneficial for women during the perimenopausal period than in the postmenopausal period. Recent controversies on the use of hormone replacement therapy warrant the development of non hormonal treatments for depression and other physical symptoms of the menopausal period.

**Keywords:** perimenopause and mood disorder, SSRI and hot flashes, hot flashes and depression, HRT and depression, sleep, perimenopause and mood

### Bibliographie

1. Harlow BL et coll. Early life menstrual characteristics and pregnancy experiences among women with and without major depression: the Harvard study of moods and cycles. *J Affect Disord* 2004; 79: 167-76.
2. Altschuler LL, Cohen LS, Moline ML et coll. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001; 1-107.
3. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529-34.
4. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL et coll. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351-8.
5. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas* 2000; 36: 155-64.
6. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et coll. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.
7. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827-34.
8. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et coll. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
9. Soares CN, Poitras JR, Prouty J et coll. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 473-9.
10. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-13.
11. Scharf MB, McDannold MD, Stover R et coll. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther* 1997; 19: 304-11.