

LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET LES CONSEQUENCES DE LA MENOPAUSE

BEJI Maher
Hôpital de Gabès

La ménopause qui survient généralement entre 50 et 52 ans est par définition l'arrêt des cycles menstruels. Elle fait suite à une période de transition, la péri ménopause, qui peut débuter dès l'âge de 40ans et se caractérise par l'installation progressive de cycles irréguliers dysovulatoires, aboutissant à une insuffisance en progestérone avec une hyperestrogénie relative. La ménopause est caractérisée par les conséquences de la carence estrogénique; l'épuisement du capital folliculaire et le tarissement de la sécrétion ovarienne.

La gonade féminine a une caractéristique que n'a pas le testicule : les cellules génitales sont limitées en nombre, et le capital en ovocytes au sein des follicules ovariens ne cesse de diminuer tout au long de la vie. Au départ, au 5^{ème} mois de la vie fœtale, le nombre de follicules est de 5 à 7 millions, puis il diminue progressivement, il atteint un million à la naissance, il n'en reste que 200 000 à la puberté, 25 000 à l'âge de 37 ans environ, entre 2000 et 5000 à l'âge de 50 ans par extrapolation et à partir de mille débute la ménopause. Parallèlement à l'épuisement du capital folliculaire, la fonction endocrine s'altère.

LA PERIMENOPAUSE

La périménopause représente la période de transition de la vie génitale féminine au cours de laquelle la fonction exocrine de l'ovaire s'éteint progressivement du fait de l'épuisement du capital folliculaire. Parallèlement, la fonction endocrine s'altère. Elle concerne la femme de 40 à 50 ans avec une moyenne de 47,5 ans, sa durée peut être de quelques mois seulement avant l'extinction ovarienne totale, mais elle peut débuter 8 à 10 ans avant la ménopause, la durée moyenne est de 3,8 ans. L'étude de près d'un quart de million de cycles menstruels a montré qu'une perturbation de leur longueur survient en moyenne 8 ans avant l'aménorrhée définitive. Ces anomalies sont :

- D'abord un raccourcissement des cycles aux dépens de la phase folliculaire(PF), avec persistance d'une ovulation et d'une phase lutéale(PL) de durée normale.
- Progressivement, alternance de cycles courts et longs, une ovulation plus souvent retardée et une phase lutéale courte.
- Enfin, raréfaction puis disparition des ovules.

Le dérèglement de la fonction ovulatoire se traduit par un déséquilibre endocrinien entre la sécrétion des stéroïdes gonadiques : estradiol et progestérone réalisant une hyper-estrogénie relative. Les conséquences se manifestent au niveau des organes cibles de ces hormones.

Le profil hormonal montre des variations dissociées des taux plasmatiques :

- Élévation essentiellement au début de PF de la FSH plasmatique, résultant de la diminution du nombre des follicules, d'une diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire aux estrogènes et de la diminution d'inhibine.
- Sécrétion de LH reste normale, espacement progressif des pics cycliques de LH (la montée d'estradiol en PF devient inadaptée et n'entraîne qu'épisodiquement un pic de LH)
- Les taux d'estradiol (provient de follicule préovulatoire) sont normaux ou même élevés (stimulation accrue et maturation accélérée et exagérée des follicules par FSH). Sa sécrétion est conservée mais irrégulière.
- Une relative absence de la sécrétion d'inhibine et une diminution de son taux plasmatique (raréfaction des follicules antraux).
- Les taux de progestérone sont diminués voire nuls en cas de cycle anovulatoire.
- Le rapport progestérone/estradiol est toujours diminué : insuffisance lutéale relative.

L'inhibine (glycoprotéine sécrétée par les follicules antraux et le corps jaune) exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH.

A l'approche de la ménopause, le profil du cycle menstruel est très variable :

- des cycles menstruels courts (diminution de PF)
- des cycles longs, plusieurs semaines sans activité folliculaire avec de faibles concentrations en estradiol et des taux de FSH qui augmentent.

Il n'est pas exceptionnel que cette période d'hyperestrogénie soit totalement latente cliniquement, coïncidant avec une aménorrhée totale, parfois prolongée, donnant une fausse impression de ménopause confirmée. En effet, seule une période d'aménorrhée d'un an ou plus permet, avec une forte probabilité de conclure à une ménopause confirmée. La probabilité de ménopause après 6 mois d'aménorrhée est de 45,5% entre 45 et 49 ans et de

65,2% entre 50 et 52 ans. Cela souligne l'importance à cette période d'un test à la progestérone dont la positivité révélait l'hyperestrogénie latente.

Les conséquences cliniques :

Un grand nombre de désordres cliniques sont secondaire au déséquilibre de l'estradiol et de la progestérone. En effet, la prédominance de l'action des estrogènes, telle qu'on l'observe lors de la périménopause, favorise le développement de dystrophies bénignes des tissus cibles à long terme. L'action prédominante des estrogènes peut induire une hyperplasie de l'endomètre, une hypertrophie du myomètre et la prolifération anarchique du tissu épithélial mammaire, multipliant ainsi le risque de cancer.

Le rôle des stéroïdes ovariens dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération endométriales est clairement démontré: l'action de ces hormones passe par une protéine réceptrice spécifique, la teneur en récepteurs des estrogènes (RE) et en récepteurs de la progestérone (RP), localisés dans les noyaux cellulaires est régulée par les hormones : La progestérone diminue les RE alors que l'estradiol augmente les RE, de même que les estrogènes sont capables d'induire la synthèse des RP mais que la progestérone est responsable de la décroissance des RP. Ces récepteurs sont présents dans les glandes et le stroma dans les hyperplasies sans atypie expliquant la sensibilité des lésions aux estrogènes et leur bonne réponse au traitement progestatif, mais ils ne sont présents qu'au niveau du stroma dans les hyperplasies avec atypie.

Le syndrome prémenstruel est souvent limité à une durée de 48 heures, mais peut débuter 8 jours avant l'apparition des règles ou même durer pendant toute la 2^{ème} partie du cycle. Ce syndrome est assez fréquent, d'intensité variable, comporte des troubles de comportement, une sensation de tension douloureuse des seins, une prise de poids, oligurie et boulimie. Il peut s'accompagner de troubles psychologiques : anxiété, agressivité et insomnie. L'insuffisance progestéronique est évoquée comme facteur sous-jacent à l'apparition de la mastodynie et de l'anxiété prémenstruelle.

La pathologie utérine bénigne rencontrée lors de la périménopause s'associe très fréquemment à des lésions bénignes du sein. L'hyperestrogénie relative est impliquée dans leur formation.

La responsabilité de l'insuffisance en progestérone de la périménopause dans la genèse des mastopathies fibrokystiques a été également soulignée et mérite d'être prise en considération dans la mesure où cette pathologie mammaire bénigne constitue un facteur de risque de cancer du sein.

LA MENOPAUSE (POST-MENOPAUSE)

La ménopause correspond à l'arrêt définitif du fonctionnement ovarien :

- L'ovaire ne possède plus de follicule fonctionnel
 - La sécrétion d'estrogènes s'effondrent
- La cessation définitive des menstruations.

Une aménorrhée d'une durée égale ou supérieure à un an témoignerait d'une ménopause confirmée pour une probabilité élevée, de l'ordre de 90%. L'absence de saignement après un test au progestérone permet de confirmer l'arrêt des sécrétions ovariennes estrogéniques. La ménopause signe la fin de la période fertile des femmes. L'âge de début de la ménopause naturelle est estimé à environ 50 ans, il est relativement stable dans le temps et selon les populations. Il ne semble pas influencé par l'âge de la ménarche, ni par le degré de parité, ni par la durée de prise des contraceptifs oraux.

Différents facteurs peuvent influencer l'âge de survenue de la ménopause : la malnutrition, la gemellarité, la durée du cycle, les radiations ionisantes et le tabagisme (risque plus faible chez les anciennes fumeuses que celles qui fument actuellement).

L'ovaire post-ménopausique est essentiellement constitué de tissu conjonctif hyperplasié contenant encore quelques follicules « fonctionnels » sécrétant l'estradiol qui disparaissent progressivement.

Le profil hormonal : La ménopause correspond à la perte de la réponse ovarienne à la stimulation des gonadotrophines, la sécrétion ovarienne est abolie (estrogènes et progestérone) et le taux des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH s'élève parallèlement, l'augmentation de FSH est toujours supérieure à celle de LH. Ce ci s'explique par la suppression parallèle de l'inhibine (facteur de rétrocontrôle de FSH) et par la demi-vie de FSH plus longue que celle de LH. Le taux de LH varie en cours de la journée chez une même femme et d'un jour à l'autre, contrairement à la FSH, cette variabilité pourrait être attribuée à la fluctuation des taux d'estrogènes circulants. La sécrétion exagérée de gonadotrophines est liée à une sécrétion accrue de la GnRH, elle même secondaire à l'absence de rétrocontrôle ovarien par défaut de sécrétion d'estradiol et d'inhibine.

L'ovaire post-ménopausique possède une activité sécrétoire minime, mais qui n'est pas nulle. Après castration, les estrogènes, la progestérone circulent à des taux comparables à ceux des

femmes spontanément ménopausées, en revanche les androgènes sont nettement inférieurs, indiquant une participation ovarienne certaine.

Les estrogènes circulants proviennent essentiellement de la conversion des androgènes en estrogènes dans le tissu adipeux, ils sont plus élevés chez les femmes obèses. En effet, le tissu adipeux, le muscle et secondairement le rein et le foie possèdent un matériel enzymatique permettant l'aromatisation des androgènes en estrogènes.

La sécrétion ovarienne de progestérone étant nulle, la progestérone circulante ne représente probablement que la valeur d'un métabolite intermédiaire dans la chaîne de biosynthèse des stéroïdes, à partir du cholestérol jusqu'au cortisol dans la surrénale et aux androgènes dans la surrénale et l'ovaire.

Bien que les taux de production des androgènes soient abaissés, on note parfois des manifestations de virilisation au cours de la post-ménopause. Ce ci s'explique par l'absence des 2 principales hormones anti-androgène (estradiol et progestérone), de ce fait, l'activité des androgènes résiduels sur leurs récepteurs est augmentée.

La déhydroépiandrostérone (DHA) est essentiellement sécrétée par la surrénale, sa diminution est attribuée à une altération de la biosynthèse surrénalienne. L'androstènedione plasmatique est abaissée de 50% après la ménopause, du fait de la réduction de l'activité ovarienne (le tiers). Il en résulte une hyper-androgénie relative qui peut s'accompagner de signes de virilisation plus ou moins marqués.

Les conséquences cliniques : L'effondrement des estrogènes circulants qui se produit à la ménopause est à l'origine des diverses manifestations cliniques à court puis à long terme.

A COURS TERME

Les manifestations vasomotrices: La symptomatologie fonctionnelle est extrêmement riche : des bouffées de chaleur, des crises sudorales nocturnes, des céphalées, des acroparesthésies surtout nocturnes, des vertiges, des palpitations, des troubles circulatoires veineux et de dépression. La pathogénie reste encore controversée.

Les manifestations psychologiques surviennent chez le tiers des femmes ménopausées :

Les troubles de l'humeur au cours de la ménopause sont multiples, mal définis et non spécifiques : baisse d'énergie, difficultés de concentration, instabilité, auto-dévalorisation, tension nerveuse, fragilité émotionnelle, anxiété...D'autres facteurs socioprofessionnels et d'environnement défavorables y interviennent. Les travaux de pharmacologie clinique

apportent une preuve évidente du rôle de la privation estrogénique dans la genèse de ces désordres psychiques.

Les stéroïdes sexuels, et notamment l'estradiol et la progestérone, ont une influence certaine sur le système nerveux central (SNC). Les estrogènes se concentrent à différents niveaux du SNC où des récepteurs spécifiques ont été identifiés. Ils diffusent dans le liquide céphalorachidien, diminuent l'activité de la mono-amine oxydase et influencent l'électroencéphalogramme de la même façon que les substances adrénérgiques. La progestérone se comporte comme un anti-épileptogène. Les symptômes dépressifs apparaissent quand les taux plasmatiques sont particulièrement bas, en particulier à la post-ménopause.

La qualité de vie: Les symptômes d'insuffisance estrogénique retentissent inévitablement sur toutes les composantes de la qualité de vie de la femme ménopausée. Selon l'intensité des phénomènes vasomoteurs, des symptômes dépressifs et du degré d'insomnie qui en résultent, la performance physique intellectuelle sera affectée, mais aussi son degré de performance au travail, ses relations sociales et son état général de bien être, il s'agit d'indécision, difficultés de concentration de troubles mnésiques et dépression.

Cependant, un grand nombre de femmes au cours de cette période, atteignent au contraire une maturité psychologique avec un équilibre émotionnel faisant preuve de self contrôle, de certaine sagesse et d'adaptation plus facile aux problèmes.

A MOYEN TERME

Les conséquences à moyen terme sont dominées par l'atrophie du tractus génital. Elle survient après plusieurs mois de carence estrogénique. L'atrophie et la sclérose vaginales sont source de dyspareunie gênante. Ces modifications locales sont en partie source d'une diminution de la libido, elle-même directement liée à la privation estrogénique.

Les sécrétions vaginales disparaissent, les muqueuses vulvovaginales s'atrophient, se décolorent, s'amincissent et saignent facilement au contact. Le vagin, la vulve et les petites lèvres sont estrogène-dépendants, mais les grandes lèvres et le clitoris sont strictement androgène-dépendants. Le premier signe de déficit estrogénique est la sécheresse vaginale entraînant une sensation de brûlures et de dyspareunie.

La carence estrogénique retentit également sur l'appareil urinaire, dont les conduits sont équipés de récepteurs des estrogènes et entraîne des troubles fonctionnels gênants : pollakiurie, miction impérieuse et incontinence urinaire d'effort puis de repos.

La peau subit également les effets de la carence estrogénique. Elle s'amincit, sa vascularisation, sa teneur en eau et son activité mitotique diminuent, les fibres élastiques disparaissent.

Les signes de virilisation par déséquilibre en faveur des androgènes sont : l'atrophie des seins, l'apparition de poils sur la lèvre supérieure et le menton, la chute de cheveux à la région temporo-frontale et la voix plus grave.

A LONG TERME

Les conséquences à long terme sont essentiellement l'ostéoporose et le risque vasculaire.

L'ostéoporose: Depuis 1941, la privation estrogénique totale de la post-ménopause a été reconnue par Albright comme responsable de l'accélération de la perte osseuse chez la femme. La perte osseuse, si elle est universelle avec le vieillissement, évolue différemment selon le sexe. A l'inverse de l'homme chez lequel la décroissance est régulière, il existe une accélération brutale de la perte osseuse chez la femme à l'arrêt du fonctionnement ovarien et peut atteindre 1 à 2% par an. La perte osseuse est différente selon la nature de l'os, elle est lente et continue pour l'os cortical. Pour l'os spongieux elle connaît, après une phase initiale rapide post-ménopausique, une tendance à la stabilisation. La perte osseuse et calcique accélérée qui se produit lors de la ménopause est responsable de fracture. Les 3 principales sites fracturaires sont le col de fémur, la vertèbre et le poignet.

L'évolution naturelle du capital osseux diffère sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, il est inférieur chez la race blanche. La sédentarité, la malnutrition, la carence d'apport calcique, l'excès d'alcool et le tabagisme sont responsables d'une diminution de la masse osseuse. Le seuil fracturaire est atteint plutôt en cas d'immobilisation prolongée ou de carence calcique importante qui entraînent une ostéopénie physiologique majoré. La base fondamentale des mécanismes génétiques de l'ostéoporose et la nature des gènes responsables restent inconnus.

Bien que l'ostéoporose soit multifactorielle, l'arrêt de la sécrétion ovarienne estrogénique est la principale cause de perte osseuse post-ménopausique et le nombre d'années passées en état de privation estrogénique demeure le principal déterminant de l'état du squelette.

La ménopause induit une augmentation rapide et importante du remodelage osseux caractérisé par une balance négative entre la résorption et la formation. La diminution de la sécrétion d'estrogènes entraîne un recrutement accéléré de nouvelles unités cellulaires de remodelage :

- Diminution de la formation osseuse (âge)
- Stimulation de résorption osseuse (ostéoclastes plus actifs et plus nombreux dans chaque site)

➔ ➔ ➔ Accélération de la perte osseuse + amincissement avec perforation des travées.

Augmentation des marqueurs de :

- Formation osseuse : phosphatases alcalines totales ou osseuses, ostéocalcine (synthétisées par les ostéoblastes)
- Résorption osseuse : excrétion urinaire d'hydroxyproline du calcium et de la pyridinoline provenant de la dégradation de la matrice osseuse.

Dans une 2^{ème} phase :

- Les marqueurs de la formation reviennent à la normale.
- Les marqueurs de la résorption demeurent élevés.

Le risque d'une masse osseuse abaissée chez les femmes âgées dépendrait à la fois :

- Du pic de masse osseuse constitué après la puberté
- De la vitesse de perte osseuse post-ménopausique

L'utilisation de la densitométrie osseuse permet de détecter l'ostéoporose à un stade anatomique en l'absence de tout symptôme selon des critères déterminés.

Les maladies cardiovasculaires représentent l'une des premières causes de mortalité et de morbidité chez la femme. Leur incidence, faible avant 50 ans, augmente progressivement après cet âge pour approcher celle de l'homme. La privation estrogénique post-ménopausique est à l'origine d'une augmentation incontestable du risque d'accidents cardiovasculaires.

Le rôle protecteur vasculaire anti-athéromateux de l'estradiol vis-à-vis de ces accidents et la relative immunité de la femme en période d'activité génitale vis-à-vis des coronaropathies sont confirmés par l'ensemble des données épidémiologiques actuelles. La production ovarienne d'estradiol protège contre la progression de l'athérome, en particulier au niveau des artères coronaires. Les mécanismes qui sous-tendent cette augmentation du risque cardiovasculaire sont nombreux (métabolismes lipidique et glucidique, la coagulation et la pression artérielle).

La ménopause entraîne une augmentation, légère mais significative, des taux de triglycérides et de VLDL, une élévation de la cholestérolémie totale et du LDL-cholestérol, mais une baisse du HDL-cholestérol et surtout de la fraction HDL2. La redistribution corporelle des graisses aboutit à une surcharge tronculaire de type androïde, elle est corrélée avec une hyperinsulinémie avec insulino-résistance et une diminution des taux plasmatiques de HDL et de HDL2-cholestérol.

La résistance à l'insuline augmente progressivement avec l'âge chez les femmes post-ménopausées, elle est fréquemment associée à des perturbations lipidiques (augmentation des LDL), à une HTA et une surcharge pondérale de type androïde.

La pression artérielle augmente progressivement avec l'âge, tant chez l'homme que chez la femme, mais les études ne montrent pas de modifications significatives au cours de la ménopause.

Certains travaux montrent une élévation des facteurs procoagulants (facteur VII, fibrinogène) et d'un facteur antifibrinolytique (inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène) après la ménopause, mais aucune anomalie n'est susceptible d'entraîner, à elle seule, le développement d'une thrombose.

CONCLUSION

Le phénomène de vieillissement physiologique de l'ovaire n'a pas encore livré tous ses secrets. Ce que nous pouvons déjà faire, c'est d'amoindrir ses conséquences cliniques par un traitement hormonal adapté. En effet, les bénéfices du traitement estrogénique de la ménopause sont actuellement largement admis, à la fois pour rétablir le confort physique et psychologique et de prévenir le risque vasculaire et celui de l'ostéoporose.

REFERENCES :

- Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *J Am Med Ass*, 1941, 116 : 2465-2474.
- Baird DT, Smith K.B, Inhibin and related peptides in regulation of reproduction. *Oxf Rev Reprod Biok*, 1993, 15 : 191-232.
- Buirchell BJ Hannel R. Metabolism of estradiol-17 β in human endometrium during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem*, 1975, 6 : 1489-1495.
- Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci*, 1990, 5922 : 263-271.
- Casper RF, Yen SSC, Wilkes MM. Menopausal flushes : a neuro-endocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science*, 1979, 205 : 823-825.
- Clark JH, Peck EJ Jr. Female sex steroids receptors and function. *Monographs on endocrinology*. New York, Springer-Verlag, 1979.
- De Lignières B. Estrogènes, progestatifs et risques vasculaires. *Rev Prat (Paris)*, 1993, 43 (20) : 2631-2637.
- De Lignières B, Mauvais-Jarvis P. endocrinologie de la dépression. *Ann Biol Clin*, 1979, 37 : 49-57.
- Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson J.F. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life : implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod.*, 1992, 7, 1342-1346.
- Ferenczy A, Bergeron C. Endometrial hyperplasias. In : Lowe, H Fox. *Advances in gynecological pathology*. Edimburgh, Churchill Livingstone, 1992 : 7-34.
- Franchimont P, Demoulin A, Verstraelen,-Proyard J et al. Nature and mechanisms of action of inhibin : perspective in regulation of male fertility. *J Int Androl*, 1978, 2 : 69-80
- Gail A. Greendale, Nancy Plee, Edgar R Aniola. The menopause. *Lancet*, 1999; 353 : 571-80.
- Ginsburg J; What determines the age at the menopause *Br. Med J.*, 1991,302, 1288-1289
- Gosden R.G. Follicular status at the menopause. *Hum Reprod.*, 1987, 2, 617-621.
- Hansen MA, Overgaard K, Riss B, Christansen C. Role of peak bone mass and bone loss in post-menopausal osteoporosis : 12 years study. *Br Med J*, 1991, 303 : 961-964.
- Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AM. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the renfrew ans Paisley survey : comparaison with men. *Lancet*, 1992, 339 : 702-706.
- Kuntz D. Les méthodes non traumatisantes de mesure du contenu minéral osseux. In : Jp Bourdarias, D. Kuntz, P Mauvais-Jarvis. *Journées de la post-ménopause*. Paris, AMEP, 1984.
- Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55 : 950-954.
- Longcope C. Importance de la production des stéroïdes par les tissus Périphériques In : R Scholler. *Endocrinologie de l'ovaire*. Paris, Sepe, 1976 : 23-35
- Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH et al. Menopause and risk factors coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1989, 321 : 641-646.
- Mauvais-Jarvis P. Rôle physiologique et pathologique des estrogènes chez la femme adulte. In : *Les estrogènes*. Paris, Masson, 1977 : 149-160.
- Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Kuttenn F et al. Inadequate corpus luteum fonction, a common pathological factor for benign and malignant breast diseases. In : RD bulbrook, DJ Taylor. *Commentaries on reseach in breast disease*. 1 vol., New York, alan R Liss, 1979 : 25-59.

- Mc Kinley S.M., Brambilla D.J., Posner J.G The normal menopause transition. *Maturitas*, 1992, 14, 103-115.
- Mechain C, Kuttann F. histoire naturelle de la ménopause. *Rev prat (Paris)*, 1993, 43 : 20.
- eldrum DR, Tataryn IV, Frumar AM et al. Gonadotropins, estrogens and adrenal steroids during the menopausal hot flush. *J clin Endocrinol Metab*, 1980, 50 : 685-689.
- Maroulis GB, Abraham GE. Ovarian and adrenal contributions to peripheral steroid levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 1976, 48 : 150-154.
- Midgette AS, Baron J. cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology*, 1990, 1 : 474.
- Moyer DL, De Lignières B, Driguez P, Pez JP. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement : influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril*, 1993, 59 : 992-997.
- N'guyen DT, ducot B, Job-Spira N et al. Les facteurs de ménopause précoce. *Contracept Fertil Sex*, 1994, 7-8 (22), 441-446.
- Pearlstein T, Rosen K, Stone AB. Moon disorders and menopause. *Endocrinol metab clin North Am* 1997; 26 : 279-94
- Portaluppi F, Pansini R, Manfredini R, Mollica G. Relative influence of menopausal status, age and body mass index on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29 : 976-79.
- Richardson S.J. The biological basis of the menopause. *Baillière's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 7, 1-16.
- Scarabin PY, Bonthon-Kopp C, Baral L et al. Factor VII activation and menopausal states. *Thromb res*, 1990, 57 : 227-234.
- Sitrucc-Ware R, Cardiovascular risk at the menopause. Role of the sexual steroids. *Horm Res*, 1995, 43 : 58-63.
- Stanford J.L Hartge P., Brinton L.A., Hoover R.N., Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural pause *J. Chron. Dis*, 1987,40,995-1002.
- Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis*, 1993, 98 : 83-90.
- 1) The Writing Group For The Peps Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in post-menopausal women : the post-menopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *Jama*, 1995, 273 : 199-208.
 - 2) Treloar AE, Boynton RE, Behn BG et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*, 1967, 12 : 77-126.
 - 3) Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976, 42 : 247-253.
 - 4) Walton C, Godsland IF, Proudler AJ. The effects of the menopause on insulin sensitivity secretion and elimination in non-obese healthy women. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23 : 466-473.
 - 5) Weiss NS. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial blood pressure : The United states's health examination survey of adults. *Am J Epidemiol*, 1972, 96 : 237-241.

Fig b :PERIMENOPAUSE : UNE EVOLUTION PROGRESSIVE DES CARENCES HORMONALES

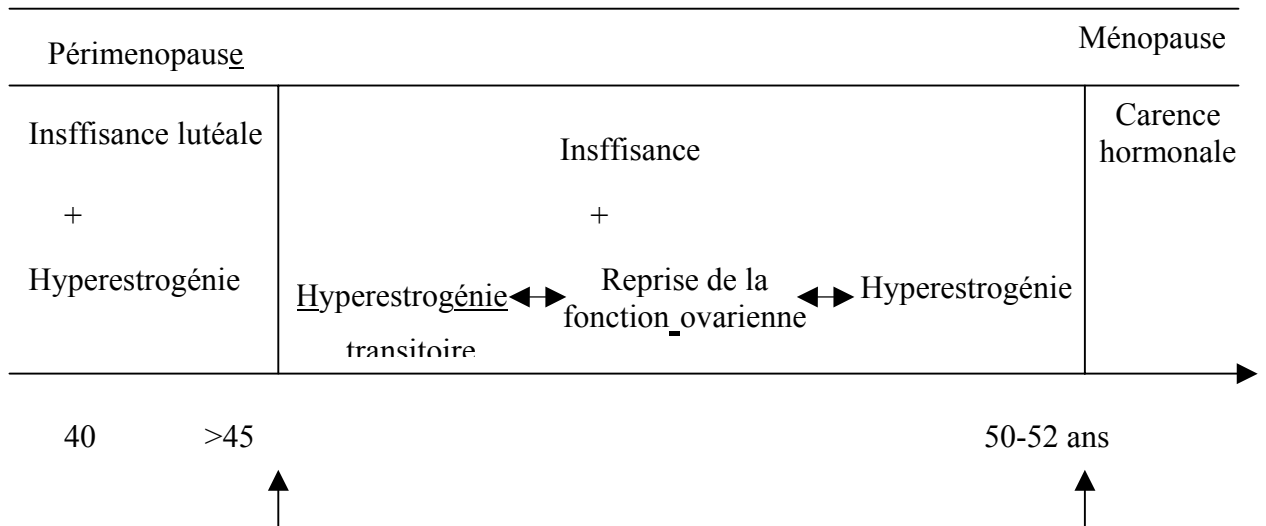


Fig c : AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE GONADIQUE

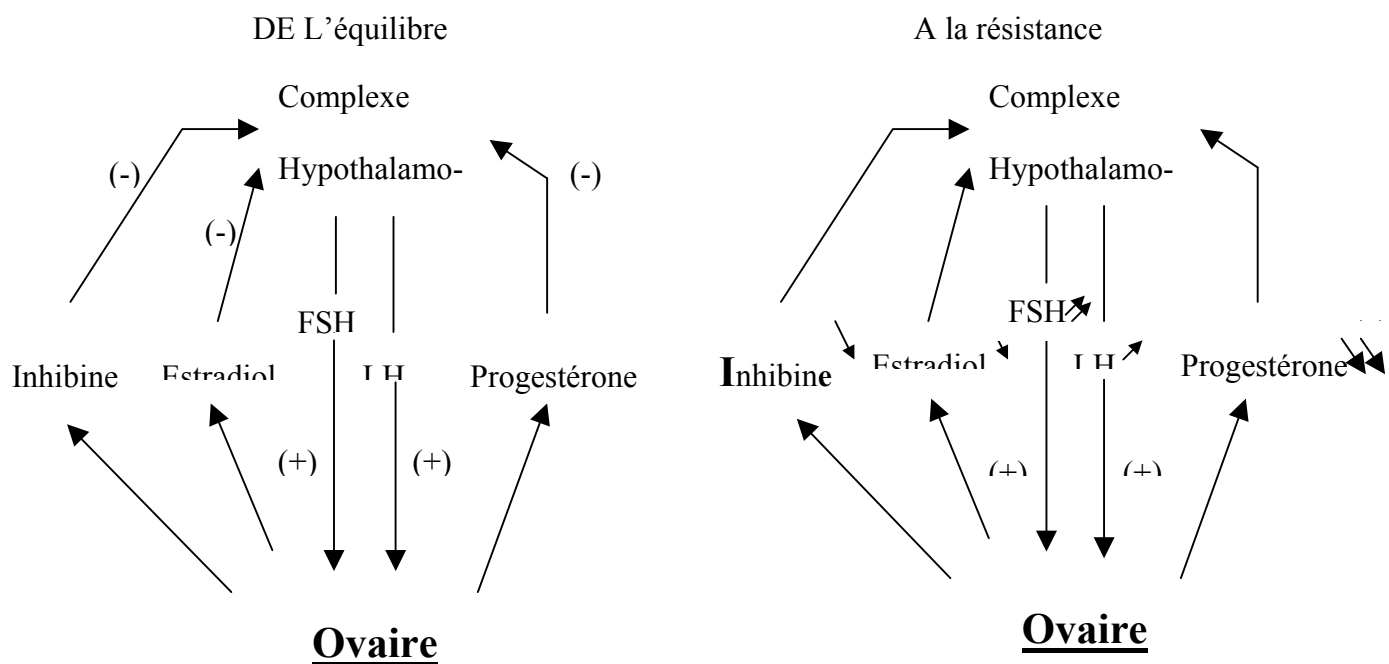


Tableau : Gonadotropines et stéroïdes sexuels chez la femme avant et après la ménopause (moyenne et étendue).

	Adulte 1ère semaine	Moins de 60 ans	60-70 ans	Plus de 70 ans
FSH (mUI/ml)	3,8 2,3 – 3,6	48 24-74	40 20-64	34 12-60
LH (mUI/ml)	2,3 1,1 – 4,6	26 12-42	23 10-40	20 7-39
ESTRONE (pg/ml)	39 10 – 26	24 6-57	25 8-60	29 5-55
ESTRADIOL (pg/ml)	55 19 – 94	19 5-52	14 5-30	16 <5-30
ANDROSTENEDIONE (ng/ml)	1,5 0,7 – 3,3	0,900,3-1,4	0,75 0,2-1,3	1,3 0,3-2,7
SULFATE DE DEHYDROEPIANDROSTERONE (ng NDH/ml)	1,2 1,2 – 8,0	670 170-1 400	440 60-1 200	280 60-500
TESTOSTERONE (ng/ml)	0,4 0,15 – 0,75	0,28 0,15-0,50	0,30 0,10-0,50	0,28 <0,05-0,50
DIHYDROTTESTOSTERONE (ng/ml)	0,12 0,06 – 0,20	0,07 <0,05-0,12	0,06 <0,05-0,14	<0,05 <0,05-0,08