

Les hémorragies utérines sous traitement hormonal de la ménopause

L. BOUBLI *, K. SFERLAZZO BOUBLI, X. CARCOPINO-TUSOLI
(Marseille)

Résumé

Les phénomènes hémorragiques sous traitement hormonal de ménopause sont de divers ordres : ils sont normaux et attendus dans la période d'arrêt du traitement hormonal séquentiel, mais leur abondance peut être anormale. Les hémorragies peuvent également survenir en dehors de la période d'arrêt dans le traitement séquentiel ou lors des schémas combinés.

Le saignement peut être lié à une anomalie organique : polype, fibrome et surtout pathologie endométriale ou cancer.

Le risque de pathologie endométriale dépend de la posologie du traitement progestatif.

Il peut également s'agir de modifications fonctionnelles, surtout en début de traitement combiné.

– En cas de saignements intempestifs en début de traitement combiné continu, il est légitime de temporiser. Les hémorragies sous traitement combiné continu diminuent normalement après 3 mois. La persistance ou l'apparition après 6 à 12 mois nécessitent les mêmes explorations que celles des métrorragies post-ménopausiques.

Hôpital Nord - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrely - 13015 Marseille

* Correspondance : leon.boubli@ap-hm.fr

– Dans les contextes de traitement séquentiel : une exploration sera réalisée rapidement en cas de métrorragies en période de prise hormonale.

L'exploration comprend une évaluation histologique après hystéroscopie.

L'échographie ou l'hystérosonographie sont utiles mais ne sont pas suffisantes.

Si les saignements de privation sont trop abondants, on peut conseiller un changement de posologie de progestatif.

Mots clés : métrorragie, traitement hormonal de ménopause

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Les phénomènes hémorragiques sont de divers ordres :

- ils sont normaux et attendus dans la période d'arrêt du traitement hormonal séquentiel, mais leur abondance peut être anormale ;
- les hémorragies peuvent également survenir en dehors de la période d'arrêt dans le traitement séquentiel ou lors des schémas combinés.

L'impératif premier est d'ordre diagnostique pour rechercher et traiter les étiologies organiques ou pour permettre une adaptation thérapeutique dans les cas beaucoup plus fréquents de pathologie fonctionnelle.

I. L'ENDOMÈTRE À LA MÉNOPAUSE

L'état de l'endomètre est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 1 - L'endomètre à la ménopause [1-3]

	Asymptomatique (Archer)	Asymptomatique (Korhonen)	Métrorragie (Gredmark)
Atrophie	46,9	68,7	68,5
Prolifératif	16,7	23,5	5,4
Sécrétoire	26,7	0,5	5,4
Hyperplasie	5,8	0,6	13,6
Cancer	0,13	0,07	10,9

À la ménopause, la survenue de phénomènes hémorragiques est corrélée à une augmentation significative du taux de cancer, d'hyperplasie, mais aussi d'atrophie.

La présence d'hémorragie nécessite donc une évaluation avant d'envisager un traitement hormonal.

I.1. L'endomètre sous hormono-substitution

L'état idéal est celui de stade sécrétoire débutant, assurant ainsi une sécurité et un confort idéaux, mettant à l'abri à la fois des phénomènes hémorragiques par atrophie ou par prolifération excessive.

Le développement sécrétoire complet nécessite des doses d'œstrogènes très supérieures à celles qui sont utilisées pour la substitution. Enfin, il n'y a pas toujours de corrélation entre la chronologie du saignement en période de privation et les paramètres histologiques.

On a pu mettre en évidence 2,7 % d'hyperplasie complexe malgré un saignement « normal » [4].

Les modifications de l'endomètre sous traitement ont été étudiées dans le cadre d'un traitement hormonal combiné (CE/MPA ou E2/NETA) avec détermination de plusieurs éléments : l'index d'apoptose, le KI 67 et les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone.

Les auteurs observent, après un an de traitement, une augmentation de la prolifération stromale assurant une diminution de la fragilité vasculaire.

Ils notent également une stabilité du ratio apoptose/prolifération dans l'épithélium contribuant à la sécurité du traitement.

L'augmentation de la prolifération stromale et la diminution de la réceptivité œstrogénique pourraient être des effets de la composante progestative du traitement.

Chez les patientes présentant des phénomènes hémorragiques, il n'y a pas de différence selon le type de traitement.

Avant traitement, le taux de KI67 était plus élevé dans le stroma des patientes, présentant ultérieurement des hémorragies.

Par contre aucune différence n'était notée (AI, KI67, récepteurs) sous traitement par rapport aux patientes sans hémorragie [5].

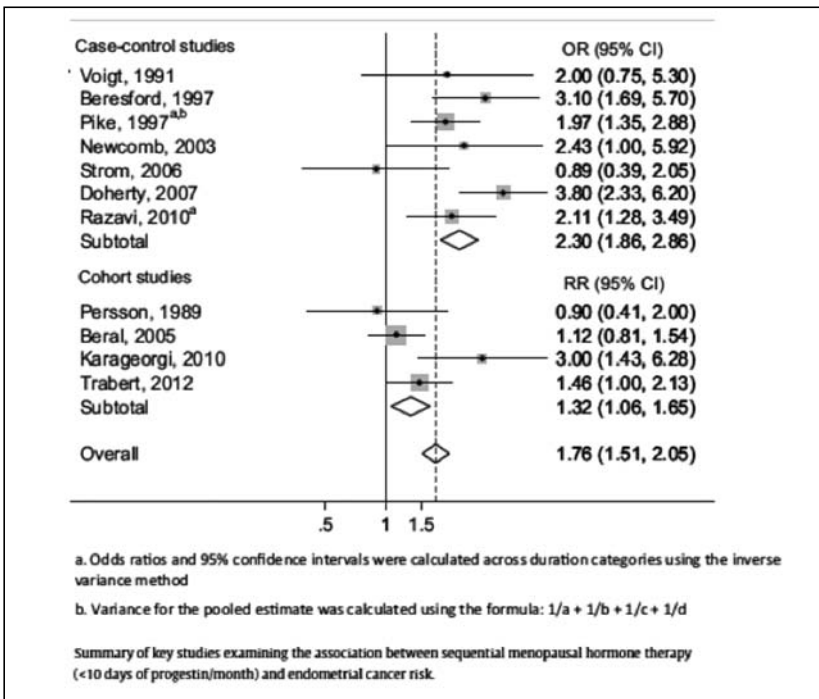
I.2. Le risque de cancer de l'endomètre sous traitement substitutif

La sécurité endométriale nécessite l'utilisation de progestatifs en association aux œstrogènes dans le traitement hormonal de la ménopause.

Le traitement œstrogénique seul, quelles que soient les doses et les modalités, augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre dans un délai de 1 à 3 ans [6].

Cependant, pour les hyperplasies, le risque d'évolution vers le cancer n'est pas à l'épaisseur de la muqueuse mais à la présence

Figure 1 - Risque de cancer et traitement séquentiel inférieur à 10 j



d'atypies passant de 1 % pour les hyperplasies simples à 29 % pour les hyperplasies complexes associées à des atypies [7].

L'administration isolée d'estrogènes augmente jusqu'à 15 fois le risque de cancer de l'endomètre en fonction de la dose et de la durée d'administration avec une persistance du risque 10 ans après l'arrêt [8].

Le risque de cancer de l'endomètre sous traitement hormonal de ménopause a été évalué dans une méta-analyse récente [9].

Dans les études cas-contrôle, le risque de survenue de cancer de l'endomètre sous traitement œstroprogestatif varie selon l'importance de la composante progestative.

Pour le traitement séquentiel, il est de 1,76 (1,51-2,05) si celui-ci est inférieur à 10 jours et non significativement augmenté s'il est de plus de 10 jours : 1,07 (0,92-1,24).

Le traitement combiné continu n'expose pas à une augmentation du risque mais plutôt à une protection : 0,78 (0,72-0,86).

Figure 2 - Risque de cancer et traitement séquentiel supérieur à 10 jours [9]

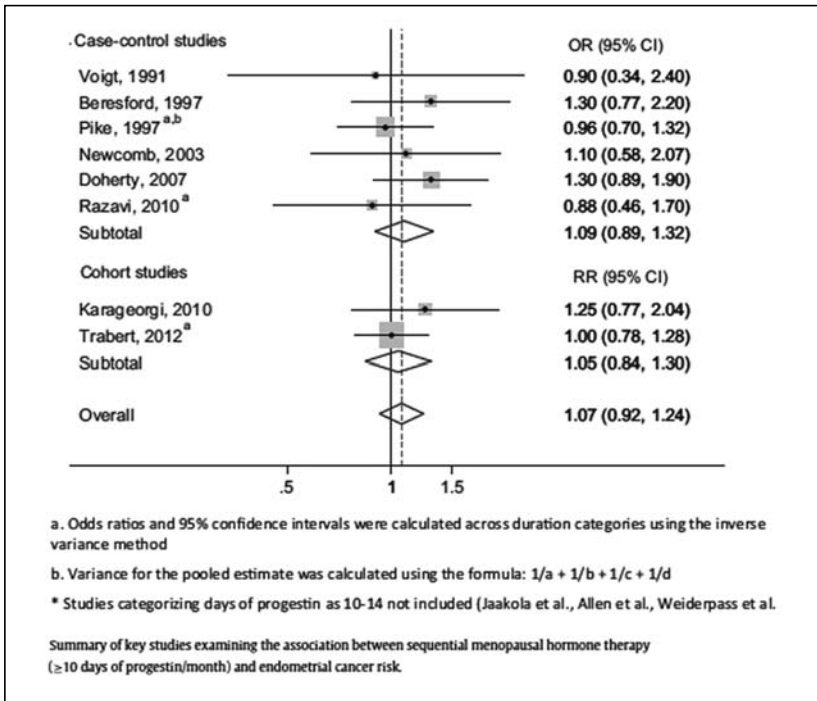
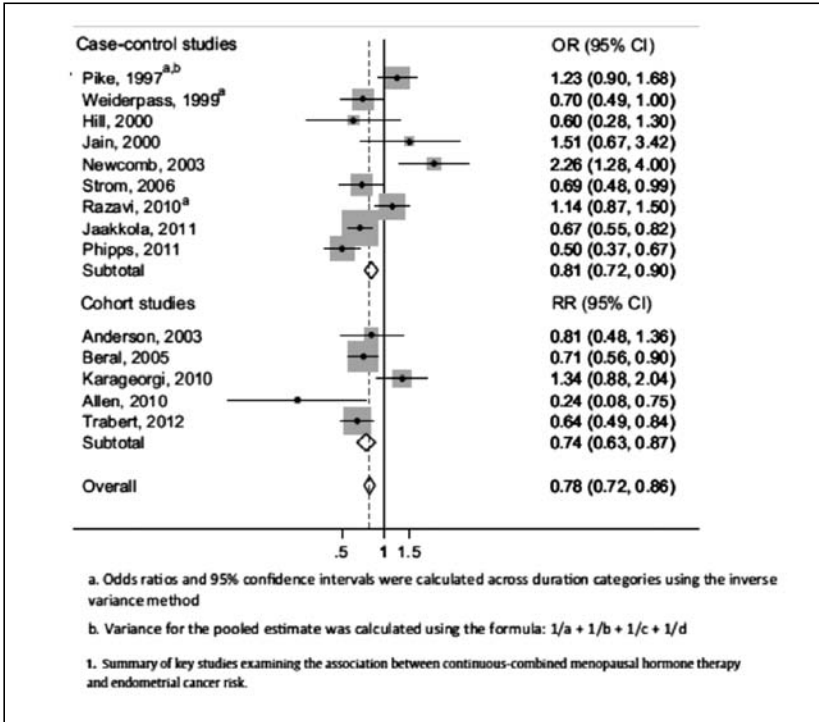


Figure 3 - Risque de cancer et traitement combiné [9]



II. PHYSIOPATHOLOGIE DES PHÉNOMÈNES HÉMORRAGIQUES

II.1. Les modifications de l'endomètre sous traitement hormonal

Les hémorragies irrégulières sont plus fréquentes sous traitement œstrogénique que sous tibolone [10, 11].

Les VEGF ne semblent pas affectés par l'hormonothérapie [12], mais on observe dans la vascularisation endométriale des femmes présentant des saignements irréguliers des vaisseaux plus volumineux avec une lumière dilatée pouvant conduire à une fragilité vasculaire.

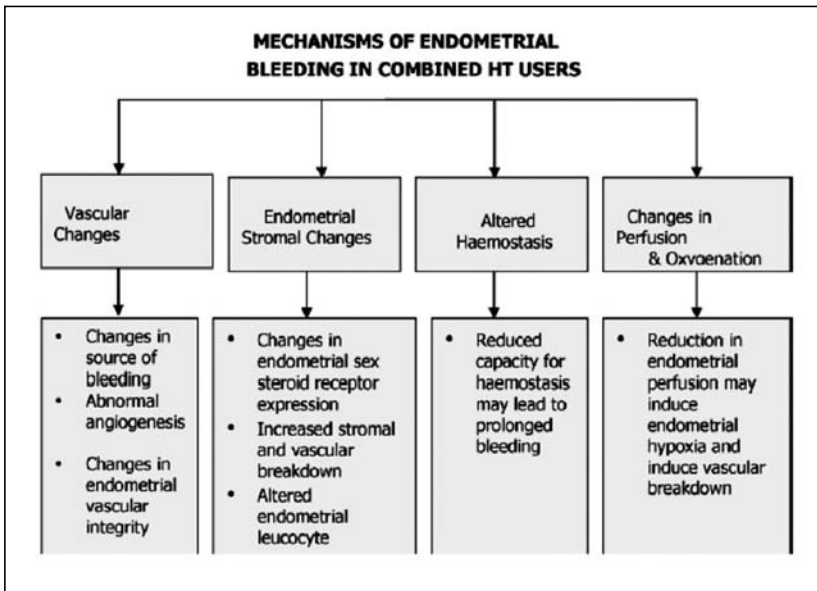
Par ailleurs il y a une tendance à la diminution des récepteurs glandulaires à la progestérone (PR) et une augmentation des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) [13, 14] avec une stabilité des matrix métal-lopoteases (MMP) et une augmentation de leurs inhibiteurs tissulaires (TIMPS) [15, 16].

Il y a également une augmentation de l'activité des *natural killers* utérins par l'IL15 [17] et une diminution de la perfusion et l'oxygénation de l'endomètre avec l'hormonothérapie ou la tibolone [18].

On constate une augmentation du *haemostatic agent tissue factor* (TF) bien que le rôle de ce dernier ne soit pas complètement démontré [19].

L'ensemble des facteurs de l'hémorragie est résumé dans le figure 4.

Figure 4 - Les mécanismes de l'hémorragie d'après Hickey [20]



II.1.a. Les polypes

Le traitement hormonal ne semble pas modifier l'expression des récepteurs hormonaux dans les polypes.

Par contre il semble inhiber l'apoptose et la prolifération cellulaire, d'où une augmentation de volume [21].

II.1.b. Les fibromes

Le traitement hormonal œstroprogestatif augmente le volume des fibromes de façon modérée dans 24 % des cas [22]. La présence de fibromes endocavitaires augmente significativement le risque d'hémorragie sous traitement de ménopause (OR 2,4 ; 95 % CI 1,25-4,53 ; $p = 0,004$) [23].

La tibolone entraîne moins de phénomènes hémorragiques irréguliers que le traitement œstroprogestatif [24-26]. La tibolone ne semble pas augmenter le risque d'hyperplasie de l'endomètre [27, 28] ni de variation de volume utérin mais augmente l'index de pulsatilité des artères utérines [29, 30].

La composante progestative du traitement hormonal semble impliquée dans l'augmentation de volume des fibromes [31].

II.2. La clinique

Les manifestations hémorragiques sont assimilables à des troubles du cycle soit du fait de leur abondance pendant la période de privation sous traitement séquentiel, soit du fait de leur survenue en dehors de ces périodes de privation.

Les hémorragies irrégulières peuvent concerner jusqu'à 40 % des patientes [32].

Les pertes sanguines sous traitement hormonal substitutif (THS) sont en moyenne de 35,2 ml/j.

Elles sont indépendantes du type de traitement et présentent de grandes variations individuelles.

La durée moyenne des « règles » est de $5,4 \pm 2$ j [33].

L'abondance et la durée des hémorragies de privation dépendent essentiellement de la composante progestative.

II.2.a. Pour les métrorragies on distingue :

- les saignements intempestifs de faible abondance (*spotting*) survenant dans 6,8 % des cas de traitement séquentiel classique, mais sont beaucoup plus fréquents, voire habituels en cas de traitement combiné continu, surtout dans les 6 premiers mois ;
- les hémorragies plus abondantes n'entraînent pas d'augmentation des explorations dans la tranche 40-54 ans mais sont responsables d'une élévation des examens : (3,1) entre 55 et 59 ans [34].

II.2.b. L'examen clinique

Il s'assure de la normalité de l'appareil génital, en particulier du col utérin.

II.3. L'exploration

Pour un risque équivalent de pathologie par rapport à une population non traitée, le traitement hormonal substitutif conduit à une augmentation des investigations (RR 3,1 ; IC 95 % 2,1-4,5) avec en particulier une augmentation des biopsies endométriales (RR 3,4 ; IC 95 % 2,5-5,1) [35]. L'examen clé en matière d'orientation est l'échographie vaginale ; la certitude diagnostique est apportée par l'examen histologique, le prélèvement étant guidé par les constatations endoscopiques.

II.4. L'échographie vaginale

Elle apprécie l'épaisseur de l'endomètre et son homogénéité.

Elle diagnostique facilement l'atrophie, état fréquent dans les phénomènes hémorragiques ainsi que les fibromes et polypes. Elle est aussi très performante pour visualiser l'hypertrophie endométriale, sans toutefois permettre d'affirmer l'hyperplasie. L'élément majeur à discuter est celui du seuil d'épaisseur endométriale susceptible d'être en rapport avec une augmentation du risque de cancer.

Une étude de Granberg retenait pour un seuil de 4 mm un risque de cancer de 0,6 % [36].

Elle ne permet cependant pas le diagnostic de lésions prolifératives très focalisées.

L'étude de la vélocimétrie pourrait être théoriquement très intéressante, mais les modifications induites par l'hormono-substitution la rendent peu utilisable.

Chez les patientes ménopausées sans traitement le seuil d'épaisseur endométriale pour la détection du cancer est habituellement fixé à 5 mm (sensibilité 80,5 %, spécificité 85,7 %) [37].

Ces données ne sont pas valables chez les patientes traitées.

Dans la série de Omodei combinant les données de l'échographie, de l'hystérocopie et des biopsies endométriales, le seuil était de 4 mm chez les patientes présentant des hémorragies pour diagnostiquer la pathologie endométriale.

En dessous de ce seuil l'atrophie était constante [38].

Dans une autre série, les mêmes auteurs ont évalué le seuil d'épaisseur endométriale de 4,5 mm. Chez des patientes traitées, 17 % des patientes ont présenté des hémorragies et avaient une épaisseur supérieure au seuil dans 42 % contre 15 % des patientes non hémorragiques.

Cependant, la moitié des patientes présentant une hyperplasie n'atteignait pas la valeur seuil et les auteurs en concluaient que l'échographie était une investigation utile mais non exclusive [39].

Une étude prospective multicentrique portant sur l'échographie réalisée chez des patientes bénéficiant d'un traitement hormonal de ménopause a montré un large intervalle des mesures (1 à 25 mm) et une faible corrélation avec les phénomènes hémorragiques et les données histologiques. Là aussi pour les auteurs l'échographie était insuffisante en cas d'hémorragies [40].

II.5. Le *gold standard* est l'hystérocopie associée à la biopsie après échographie ou hystérosonographie.

Une étude rétrospective comparant des patientes non traitées à des patientes sous traitement combiné continu a retrouvé plus de pathologies endo-utérines (principalement polype et fibrome) dans le groupe non traité (41 % *versus* 28 %), mais 26 % des patientes traitées, sans hémorragie, présentaient une pathologie endo-utérine, ce qui pose la question de l'étiologie exacte des saignements [41].

II.6. L'hystérocopie

Elle doit être pratiquée en début de cycle en cas de traitement séquentiel, par contre, et à tous moments chez les patientes bénéficiant d'un traitement continu.

Dans ce dernier cas, l'évaluation endoscopique n'est pas pratiquée en début d'instauration de traitement, surtout chez des femmes présentant une ménopause récente du fait de la fréquence des phénomènes hémorragiques de faible abondance dans ces schémas. Par contre, la persistance d'hémorragies après 6 mois de traitement invite à une évaluation endo-utérine même si l'échographie est relativement rassurante.

L'hystérocopie peut révéler différentes anomalies :

- polypes, fibromes endo-utérins dont le traitement endoscopique permet de poursuivre en toute sécurité le traitement hormonal substitutif ;

- pathologie muqueuse soit de type atrophique nécessitant une adaptation du protocole de substitution, soit au contraire une muqueuse anormalement épaisse.

L'examen endoscopique doit préciser plusieurs points qui permettront une orientation diagnostique : homogénéité ou hétérogénéité des anomalies constatées, particularités de la vascularisation endométriale, mais la certitude diagnostique repose exclusivement sur les données de l'examen histologique à condition que le prélèvement soit réellement informatif.

Parmi les aspects fréquemment rencontrés en surveillance hystéroscopique du traitement hormonal substitutif combiné continu, on peut noter une relative hétérogénéité de la surface endo-utérine réalisant des aspects « léopard » marqués notamment par des plages d'épaisseur et de vascularisation différentes.

Ces aspects pourraient correspondre à une hétérogénéité de réceptivité hormonale et intervenir dans les phénomènes hémorragiques intermittents qui émaillent l'instauration de ce type de traitement.

Divers protocoles thérapeutiques essaient de répondre aux objectifs d'une hormonothérapie substitutive prolongée, sûre et efficace, assurant à la fois une estrogénothérapie suffisante, l'absence de saignements et la sécurité endométriale.

Une étude de David [42] a pu préciser, en associant hystéroscopie et prélèvements histologiques, l'évolution de l'endomètre sous un protocole de substitution associant 3 cycles d'estrogénothérapie seule (17 β estradiol 2 mg/j, 21 j) puis un quatrième cycle associant 17 β estradiol et 1 mg d'acétate de noréthistérone.

Cette étude fait apparaître des éléments importants :

- les premières manifestations de l'imprégnation estrogénique isolée se font sous la forme d'une hyperplasie glandulo-kystique ;
- les proportions d'anomalies localisées et diffuses sont équivalentes, ce qui souligne l'intérêt de l'hystéroscopie comme technique d'évaluation endométriale ;
- le traitement progestatif du quatrième mois fait disparaître les anomalies.

La persistance et surtout la réapparition de phénomènes hémorragiques doivent conduire à une nouvelle exploration dont les résultats sont parfois surprenants.

Tableau 2 - Les « règles » sous THS

	trt progest/mois	trt progestatif/4 mois
Durée des règles	5,4 \pm 2	7,7 \pm 2,9
Règles abondantes	8 %	31,1 %

III. CONDUITE À TENIR

- En cas de saignements intempestifs en début de traitement combiné continu, il est légitime de temporiser :
 - les hémorragies sous traitement combiné continu diminuent normalement après 3 mois ;
 - la persistance ou l'apparition après 6 à 12 mois nécessitent les mêmes explorations que celles des métrorragies post-méno-pausiques [43].
- Dans le contexte de traitement séquentiel : une exploration sera réalisée rapidement en cas de métrorragies en période de prise hormonale.

L'exploration comprend une évaluation histologique après hystérocopie.

L'échographie ou l'hystérosonographie sont utiles mais ne sont pas suffisantes [32].

- Si les saignements de privation sont trop abondants, on peut conseiller un changement de posologie de progestatif ou une diminution de la posologie œstrogénique.

CONCLUSION

Les hémorragies inopinées sous traitement hormonal de ménopause sont plus fréquentes dans les traitements combinés que dans les traitements séquentiels.

Elles peuvent être dues à une pathologie organique : polype, fibrome, anomalies endométriales ou à des modifications « fonctionnelles » de l'endomètre.

L'exploration peut être différée en cas de traitement combiné.

Par contre, elle doit être réalisée rapidement en cas de métrorragie survenant en dehors de la période d'arrêt ou en cas de persistance à long terme lors d'un traitement combiné.

L'échographie est utile mais insuffisante.

Le *gold standard* est représenté par l'analyse histologique après hystérocopie.

Bibliographie

- [1] Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW Jr, Dowling EA, Cone F, Creasy GW, Kafriksen ME. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Aug;165(2):317-20; discussion 320-2.
- [2] Korhonen A. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2,964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:377-80.
- [3] Gredmark T, Kvint S, Havel G. Women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 Feb;102(2):133-6.
- [4] Sturdee DW *et al.* Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential estrogen-progestagen replacement therapy? UK Continuous Combined HRT Study Investigators. *Lancet* 1994 Aug;344(8928):979-82.
- [5] Dahmouna M *et al.* Apoptosis, proliferation, and sex steroid receptors in postmenopausal endometrium before and during HRT. *Maturitas* 2004;49:114-123.
- [6] Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2012.
- [7] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- [8] Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer* 1989 March;59(3):445-7.
- [9] Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.05.001>.
- [10] Hickey M, Ambekar M. Abnormal bleeding in postmenopausal hormone users. What do we know today? *Maturitas* 2009;63:45-50.
- [11] Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC *et al.* *Endometrial effects of tibolone*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):911-8.
- [12] Hickey M, Doherty DA, Fraser IS, Sloboda DM, Salamosen LA. Why does menopausal hormone therapy (HT) lead to irregular uterine bleeding? Changes to endometrial blood vessels. *Hum Reprod* January 2008 Apr;23(4):912-8.
- [13] Krikun G, Schatz F, Taylor R *et al.* Endometrial endothelial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1812-8.
- [14] Dahmoun M, Odmark IS, Risberg B, Karlsson MG, Pavlenko T, Backstrom T. Apoptosis, proliferation, and sex steroid receptors in postmenopausal endometrium before and during HRT. *Maturitas* 2004;49:114-23.
- [15] Hickey M, Higham J, Sullivan M, Miles L, Fraser IS. Endometrial bleeding in hormone replacement therapy users: preliminary findings regarding the role of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitors of MMPs. *Fertil Steril* 2001;75(2):288-96.
- [16] Hickey M, Crewe J, Fraser IS, Doherty D, Salamosen LA. Mechanisms of irregular bleeding with hormone therapy: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):3189-98.
- [17] Hickey M, Higham J, Sullivan M, Miles L, Fraser IS. Endometrial bleeding in hormone replacement therapy users: preliminary findings regarding the role of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitors of MMPs. *Fertil Steril* 2001;75(2):288-96.
- [18] Hickey M, Krikun G, Carati C, Lockwood CJ. LTPOC results in endometrial vasomotor instability hypoxia/reperfusion and bleeding. *Los Angeles: SGI* 2005;212A:394.
- [19] Runic R, Schatz F, Wan L, Demopoulos R, Krikun G, Lockwood CJ. Effects of norplant on endometrial tissue factor expression and blood vessel structure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3853-9.
- [20] Hickey M, Ambekar M. Abnormal bleeding in postmenopausal hormone users. What do we know today? *Maturitas* 2009;63:45-50.
- [21] McGurgan P *et al.* An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not

exposed to HRT. *Maturitas* 2006;53:454-461.

[22] Colacurci N *et al.* Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 2000;35:167-173.

[23] Akkad AA, Habiba MWA, Ismail N, Abrams K, Al-Abnormal F. Uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intra-uterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;86:330-4.

[24] Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21-28.

[25] Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:904-11.

[26] Huber J, Palacios S, Berglund L *et al.* The effect of tibolone compared with conjugated equine estrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:886-93.

[27] Volker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203-8.

[28] Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004;11:423-9.

[29] Gregoriou O, Konidaris S, Botsis D, Papadias C, Makrakis E, Creatsas G. Long-term effects of tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas* 2001;40:95-99.

[30] Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomised study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:91-4.

[31] Palomba S *et al.* Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;102:199-201.

[32] Hickey M *et al.* Unscheduled bleeding in continuous combined hormone therapy users.

Maturitas 2011;70:400-403.

[33] Ettinger B *et al.* Cyclic hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol* 1994 May;83(5 Pt 1):693-700.

[34] Jensen EB, Obel A, Lindhard E, Steendahl B. Fink frequency of curettage in middle-aged women treated with sequential preparations *versus* untreated women. *Maturitas* 1992 August;15(1):61-69.

[35] Ettinger B, Selby J, Citron J, Vivian M, Ettinger B. Gynecologic complications of cyclic estrogen progestin therapy. *Maturitas* 1993 November;17(3):197-204.

[36] Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jan;164(1 Pt 1):47-52.

[37] Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M *et al.* Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol* 2011 January;12(1):38-48.

[38] Omodei U, Ferrazzia E, Ruggeri C *et al.* Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormonal replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 April;15(4):317-20.

[39] Omodei U, Ferrazzi E, Ramazzotto F *et al.* Endometrial evaluation with transvaginal ultrasound during hormone therapy: a prospective multicenter study. *Fertil Steril* 2004 June;81(6):1632-7.

[40] Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999 Nov;6(3):201-8.

[41] Perrone G, DeAngelis C, Critelli C *et al.* Hysteroscopic findings in postmenopausal abnormal uterine bleeding: a comparison between HRT users and non-users. *Maturitas* 2002;43(4):251-5.

[42] David *et coll.* The proceedings of the VIIth international congress on the menopause. Stockholm Ed ; G. Berg and M. Hammar. Parthenon publishing 1993.

[43] Dreisler E. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas* 2013;75:181-190.