



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court)



Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version)

F. Trémollières^{a,b,*}, N. Chabbert-Buffet^{c,1}, G. Plu-Bureau^{d,e,f,1,2}, C. Rousset-Jablonski^{g,h,i,1}, J.-M. Lecerf^{j,k}, M. Duclos^{l,m,n}, J.-M. Pouilles^{a,1}, A. Gosset^{a,1}, G. Boutet^{o,1}, C. Hocke^{p,1,2}, E. Maris^{q,2}, J. Hugon-Rodin^r, L. Maitrot-Mantelet^{d,1}, G. Robin^{s,2}, G. André^t, N. Hamdaoui^{u,1,2}, C. Mathelin^{v,w,x,2}, P. Lopes^{y,z,1,2}, O. Graesslin^{aa,1}, X. Fritel^{ab,1}

^a Centre de ménopause et maladies osseuses métaboliques, Hôpital Paule-de-Viguier, CHU Toulouse, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse, France

^b Inserm U1048-I2MC-Équipe 9, Université Toulouse III Paul-Sabatier, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse cedex 4, France

^c Service de gynécologie obstétrique, médecine de la reproduction, APHP Sorbonne Universitaire, Site Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^d Unité de gynécologie médicale, Hôpital Port-Royal, 123 boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

^e Université de Paris, Paris, France

^f Inserm U1153 Equipe EPOPEE, Paris, France

^g Département de chirurgie oncologique, Centre Léon Bérard, 28, Prom.-Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France

^h Département d'obstétrique et gynécologie, Hospices Civils de Lyon, CHU Lyon Sud, 165, Chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

ⁱ Université Lyon, EA 7425 HESPER-Health Services and Performance Research, 8, avenue Rockefeller, 69003 Lyon, France

^j Service de nutrition et activité physique, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, 59019 Lille cedex, France

^k Service de médecine interne, CHRU Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France

^l Service de médecine du sport et des explorations fonctionnelles, CHU Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^m Clermont Université, Université d'Auvergne, UFR Médecine, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand, France

ⁿ INRAE, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

^o AGREGA, Service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, Hôpital Pellegrin, 33000 Bordeaux, France

^p Service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, Place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^q Département d'obstétrique et gynécologie, CHU Montpellier, Université Montpellier, Montpellier, France

^r Service de Gynécologie, Groupe hospitalier Paris Saint Joseph, Inserm, U1153, épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques, Paris, France

^s Service de gynécologie médicale, orthogénie et sexologie, UF de gynécologie endocrinienne, Hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-Aviné, 59037 Lille cedex, France

^t 15, boulevard Ohmacht, 67000 Strasbourg, France

^u Centre Hospitalier Universitaire Nord, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France

^v Institut de cancérologie Strasbourg Europe, 17, rue Albert-Calmette, 67200 Strasbourg, France

^w Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

^x Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104 Inserm U964, 1, rue Laurent-Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

^y Nantes, France Polyclinique de l'Atlantique Saint Herblain, 44819 St Herblain, France

^z Université de Nantes, 44093 Nantes cedex, France

^{aa} Département de gynécologie-obstétrique, Institut Mère-Enfant Alix de Champagne, Centre Hospitalier Universitaire, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^{ab} Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France

La ménopause se caractérise à la fois par l'arrêt des possibilités de procréation et celle des menstruations. L'âge moyen de la ménopause est remarquablement stable dans le temps et varie peu selon les ethnies. Il est en France de 51 ans. Elle est dite naturelle

(ou physiologique) lorsqu'elle survient spontanément après l'âge de 45 ans. Elle est chirurgicale lorsque l'insuffisance ovarienne résulte d'une ovariectomie bilatérale ou iatrogène (chimio- ou radio-induite) lorsqu'elle survient chez une femme en âge de procréer.

Une ménopause anticipée se définit par sa survenue à un âge compris entre 40 et 45 ans et doit être différenciée de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) qui survient avant l'âge de 40 ans. Le terme de ménopause précoce ou ménopause prématurée n'est plus

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : tremollieres.f@chu-toulouse.fr (F. Trémollières).

¹ Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal (GEMVi).

² Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).

utilisé dans cette situation et l'IOP sous-tend de rechercher une étiologie.

La ménopause est dite tardive lorsqu'elle survient après l'âge de 55 ans. La périménopause se définit par le début de l'anomalie des cycles, la survenue de signes climatériques jusqu'à l'arrêt complet de l'activité ovarienne. Elle survient en moyenne à 47 ans et dure en moyenne 4 ans [1,2].

1. Objectifs

Les objectifs étaient d'établir des recommandations concernant la prise en charge de la femme en début de ménopause, c'est-à-dire globalement dans les 10 premières années suivant le début de l'aménorrhée post-ménopausique physiologique. Ces recommandations ne concernent pas le champ de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Les questions choisies avaient pour objectif de proposer une aide aux praticiens concernés pour la prise en charge des femmes ménopausées sous tous ses aspects, tant en termes d'hygiène de vie que de prise en charge thérapeutique (symptômes vasomoteurs, syndrome génito-urinaire de la ménopause, prévention de l'ostéoporose), notamment par le traitement hormonal de ménopause (THM).

En l'absence de données suffisantes, les recommandations de prise en charge du syndrome climatérique ont été limitées aux symptômes vasomoteurs.

2. Méthodologie et organisation

Cette recommandation a été élaborée selon la méthode décrite dans le guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS) disponible sur son site : *Méthode Recommandations pour la Pratique Clinique*. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Chaque article scientifique retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats et, enfin, les bénéfices ou les risques pour la femme. La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature effectuée par les rédacteurs et sur les avis du groupe de travail.

Selon le niveau de preuve (NP) des études sur lesquelles elles sont fondées, le bénéfice attendu pour les patientes et la faisabilité en pratique clinique, des recommandations ont été cotées de A à C selon l'échelle proposée par la HAS.

La coordination du groupe de travail et du projet a été assurée par Nathalie Chabbert-Buffet, Geneviève Plu-Bureau, Florence Trémollières, Patrice Lopes, Olivier Graesslin et Xavier Fritel. Ce comité d'organisation désigné par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et le Groupe d'Étude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal (GEMVi) a défini le périmètre des recommandations et la liste des chapitres à traiter.

Un groupe de travail a été constitué associant des soignants d'origine géographique et d'écoles de pensée diverses (voir la liste

des auteurs). Des rédacteurs ont été choisis au sein de ce groupe de travail pour rédiger les chapitres. Les membres du groupe de travail se sont réunis à plusieurs reprises pour élaborer, à partir de l'argumentaire rédigé par les rédacteurs, la version initiale des recommandations qui a ensuite été soumise au groupe de lecture (voir la liste des relecteurs qui se trouve à la fin du texte) [1,3–6,8–17]. Les membres du groupe de travail et le conseil scientifique du CNGOF et du GEMVi ont validé la version finale des recommandations. Le financement et la diffusion de ce travail ont été assurés par le CNGOF et le GEMVi.

3. Recommandations pour la pratique clinique

3.1. Comment diagnostiquer la ménopause

Dans le cadre d'une situation physiologique et peu symptomatique, il n'est pas utile ou nécessaire de connaître le statut ménopausique ou non d'une femme. En revanche, certaines situations peuvent nécessiter un diagnostic [1].

3.1.1. Dans la situation physiologique

Le diagnostic de ménopause est un diagnostic clinique, basé sur une période d'aménorrhée consécutive de 12 mois sans cause évidente, dans une tranche d'âge compatible (après 45 ans). Les signes climatériques associés (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, etc.) sont inconstants, et ils ne sont pas indispensables à l'établissement de ce diagnostic.

Aucune étude n'a évalué la valeur prédictive du test au progestatif pour le diagnostic de ménopause. Il consiste à donner par voie orale pendant 10 à 12 jours un progestatif (par exemple, 20 mg/j de dydrogestérone) chez une femme ayant une aménorrhée. Le test est dit positif si à l'arrêt du progestatif survient une hémorragie de privation ce qui témoigne que l'endomètre était sous influence estrogénique.

En période de périménopause, les périodes d'hypoestrogénie transitoire, spontanément résolutive, sont fréquentes. Un test au progestatif positif exclut le diagnostic de ménopause ; en revanche, un test au progestatif négatif (absence d'hémorragie de privation à l'arrêt) n'est pas obligatoirement synonyme de ménopause. Le nombre de tests à répéter n'est pas clairement tranché.

Bien que la fécondabilité diminue avec l'âge, d'autant plus que l'on s'approche de la ménopause, le risque de survenue d'une grossesse n'est pas nul (de l'ordre de 1 à 5/1 000 année-femme) chez la femme de plus de 50 ans.

Dans la situation physiologique, aucun examen complémentaire n'est recommandé pour réaliser un diagnostic de ménopause (grade A). Le test au progestatif n'est pas recommandé pour établir un diagnostic de ménopause (avis d'expert).

3.1.2. En cas de contraception hormonale

Les dosages hormonaux ou l'échographie pelvienne n'ont pas fait la preuve de leur intérêt pour le diagnostic de ménopause sous contraception hormonale (NP3) ; l'utilisation de ces examens (dosages hormonaux, échographie pelvienne) ne peut pas être recommandée en pratique courante pour décider de l'arrêt de la contraception hormonale (grade C).

La stratégie proposée pour faire le diagnostic de ménopause quand celui-ci est souhaitable, est l'interruption de la contraception hormonale et le suivi clinique (survenue de l'aménorrhée) (avis d'expert) ; pendant cette période, une contraception non

hormonale (le plus souvent par méthode barrière) pourra être mise en place avant de décider de l'arrêter après 1 an d'aménorrhée (avis d'expert).

3.1.3. En cas d'antécédent d'hystérectomie interannexielle ou d'endoméctomie suivie d'aménorrhée

En l'absence de symptomatologie clinique évaluable (aménorrhée), plusieurs dosages de FSH (hormone folliculo-stimulante) (≥ 30 UI/l) associés à un dosage de l'estradiol bas (< 20 pg/ml), à distance de l'intervention chirurgicale pourraient être une orientation en faveur de la ménopause (avis d'expert).

3.1.4. Chez une femme traitée pour cancer (hors cancer du sein)

La toxicité ovarienne de la chimiothérapie varie en fonction du type d'agent cytotoxique, de la dose cumulée et de la réserve ovarienne de la patiente au moment du traitement (fonction de l'âge). La radiothérapie pelvienne augmente également l'atrophie des follicules primordiaux, la toxicité étant modulée par l'âge, la dose et les champs d'irradiation.

Une aménorrhée est fréquente en cours de chimiothérapie, avec un délai de reprise de cycles variable, cette dernière pouvant parfois être très tardive. Chez les femmes ayant récupéré des cycles, la survenue d'une période d'aménorrhée prolongée liée à l'insuffisance ovarienne peut également être suivie d'une reprise d'activité.

Le critère clinique de 12 mois d'aménorrhée ne peut pas être utilisé pour faire un diagnostic de ménopause avec certitude chez les femmes ayant reçu un traitement gonadotoxique dans le cadre d'un cancer (avis d'expert).

Aucun examen complémentaire ne peut être recommandé pour conclure à un diagnostic de ménopause après chimiothérapie gonadotoxique (avis d'expert).

3.1.5. Chez une femme traitée pour cancer du sein

Les thérapies ciblées anti-estrogéniques utilisées dans la prise en charge du cancer du sein n'ont pas de gonadotoxicité. En revanche, celles-ci peuvent perturber les cycles et entraîner une aménorrhée, sans que celle-ci soit nécessairement liée à une insuffisance ovarienne.

Le statut hormonal à prendre en compte pour le choix de la thérapie anti-estrogénique est celui constaté avant de débuter tout traitement ; on pourra considérer qu'une femme est ménopausée si elle a une aménorrhée avant le début des traitements, de plus de 12 mois, dans une tranche d'âge compatible avec une ménopause physiologique (> 45 ans) ; on pourra s'aider de bilans hormonaux chez les femmes hystérectomisées et la décision sera prise sur un faisceau d'arguments cliniques dont l'âge et les symptômes climatiques (avis d'expert).

Si, au diagnostic de cancer du sein, le statut ménopausique n'est pas connu du fait d'une contraception hormonale, il est préférable de considérer par défaut la patiente comme non ménopausée (avis d'expert).

Chez les femmes traitées par agonistes de la GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) ou tamoxifène, aucun examen complémentaire (dosages hormonaux, échographie) ne peut être recommandé pour faire un diagnostic de ménopause (avis d'expert).

3.2. Première consultation de ménopause

La première consultation de ménopause a pour objectif essentiel d'apporter des réponses aux demandes des femmes sur

le sujet. Elle représente également un moment privilégié pour évaluer les facteurs de risque de plusieurs pathologies susceptibles d'être favorisées ou amplifiées par la carence estrogénique de la ménopause. Elle permet, enfin, d'amener une information sur les modifications nécessaires éventuelles de l'hygiène de vie [3,4] et l'éviction des toxiques (tabac, alcool).

Parmi les pathologies dont l'incidence augmente chez la femme après la ménopause, l'ostéoporose post-ménopausique et les maladies cardiovasculaires (MCV) en représentent les plus emblématiques. Le risque cumulé pour une femme de 50 ans de présenter une fracture ostéoporotique jusqu'à la fin de sa vie est de l'ordre de 40 % avec un risque estimé à environ 17 % pour la fracture de l'extrémité supérieure du fémur [5]. La probabilité à 50 ans de décéder d'une MCV est de l'ordre de 45 % [6].

Différents facteurs de risque cliniques ont été associés au risque de MCV, tout comme d'ostéoporose. Certains sont communs à ces deux problèmes de santé, notamment le vieillissement mais la plupart vont être majorés par la carence estrogénique de la ménopause. La question se pose de rechercher et d'évaluer ces différents facteurs de risque en début de ménopause de manière à mettre en œuvre les mesures préventives lorsque nécessaire.

3.2.1. Évaluation du risque d'ostéoporose

L'évaluation du risque d'ostéoporose repose sur la recherche des facteurs de risque cliniques (Tableau 1) de fracture et la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) au rachis et fémur par DXA. Il faut noter une augmentation exponentielle du risque de fracture ostéoporotique avec le nombre de facteurs de risque cliniques (FRC) et la baisse de la DMO (NP1) et un effet synergique des facteurs cliniques et de la DMO sur le gradient de risque (NP2) [5].

- les FRC pris isolément ou combinés dans des scores cliniques et des algorithmes de probabilité individuelle de fracture (dont le seul utilisé en France est le FRAX), ont des performances de prédiction des fractures médiocres en début de ménopause (NP2). Leurs performances tout comme celle du score FRAX clinique pour prédire une DMO basse (T-score $< -2,5$) en début de ménopause sont également limitées, en raison de leur faible spécificité (de l'ordre de 50 %) pour une sensibilité de l'ordre de 50 à 60 % (NP1) ;
- l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est la méthode de référence pour mesurer la DMO. Les deux sites osseux de mesure de référence sont les vertèbres lombaires et l'extrémité supérieure du fémur. Le résultat s'interprète en fonction de l'écart type à la moyenne du sujet jeune, c'est-à-dire le T-score. La définition densitométrique opérationnelle de l'ostéoporose retenue par l'OMS est un T-score sur un des deux sites $\leq -2,5$.

Les mesures de DMO sont bien corrélées à la résistance osseuse tant in vitro qu'in vivo et nous disposons de plus de 20 études épidémiologiques prospectives qui ont établi une relation étroite entre baisse de la DMO et augmentation de l'incidence des fractures.

La mesure de la DMO par DXA en début de ménopause est prédictive de la survenue des fractures ostéoporotiques à 10 ans et même jusqu'à 20 ans (NP2). Les performances en termes de sensibilité et spécificité sont respectivement, de l'ordre de 60 % et 70 %. Il n'y a pas, à ce jour, de donnée démontrant de manière formelle l'impact sur le taux de fracture et la mortalité, d'une évaluation systématique du risque d'ostéoporose par une mesure de densité minérale osseuse en début de ménopause (NP2). Il ne peut donc être recommandé dans l'état actuel des données, un dépistage systématique du risque d'ostéoporose par absorptiométrie biphotonique à rayons X à la ménopause (grade B).

Tableau 1
Facteurs cliniques de risque de fracture.

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
<ul style="list-style-type: none"> -Âge -Antécédent personnel de fracture par fragilité -Antécédent maternel ou paternel de fracture vertébrale ou de hanche -Antécédent d'hypogonadisme précoce (avant 40 ans) -Antécédents d'endocrinopathies et pathologies déminéralisantes 	<ul style="list-style-type: none"> -Faible IMC (< 19 kg/m²) -Tabagisme -Corticothérapie systémique (supérieure à 7,5 mg d'équivalent prednisonne de plus de 3 mois) -Traitements déminéralisants (anti-aromatases)

Lors d'une consultation pour ménopause, la recherche des facteurs de risque cliniques de fracture est recommandée (grade A).
La mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandée pour l'évaluation du risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant un ou plusieurs facteurs de risque de fracture (grade A) et au cas par cas, lorsque la connaissance du niveau individuel de densité minérale osseuse est susceptible de conditionner la prise en charge des femmes à la ménopause, notamment la balance bénéfice-risque d'un traitement hormonal de la ménopause (avis d'expert).

3.2.2. Évaluation du risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaires communs aux deux sexes sont listés dans le **Tableau 2**. Chez les femmes ménopausées, les autres facteurs de risque sont l'ancienneté de la ménopause et l'âge de plus de 60 ans (NP1) [6], comme les antécédents de prééclampsie ou de diabète gestationnel (NP2).

L'interrogatoire recherche des symptômes suspects de maladie coronaire de la femme (douleurs thoraciques de repos ou d'effort souvent atypiques ; fatigabilité ou dyspnée à l'effort d'aggravation progressive ; signes digestifs tels qu'épigastries ou nausées ; palpitations de repos ou d'effort).

Il est utile de préciser le niveau de risque cardiovasculaire : risque élevé, risque intermédiaire ou faible risque (**Tableau 2**).

Lors d'une consultation de ménopause, il est recommandé d'évaluer de manière individuelle le risque cardiovasculaire (grade A).

Tableau 2
Les facteurs de risque vasculaire (adapté de la Société française d'HTA [7]).

Niveau de risque cardiovasculaire	Facteur de risque
Élevé à très élevé	<ul style="list-style-type: none"> -Maladie coronaire ou cérébrovasculaire -Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou anévrisme de l'aorte abdominale -Insuffisance rénale modérée ou sévère ; ou microalbuminurie (> 30 mg/g) -Diabète
Intermédiaire ≥ 2 FRCV majeurs	<ul style="list-style-type: none"> -Facteurs de risques classiques : -Tabagisme actif ou arrêt < 3 ans -HTA traitée non contrôlée -Dyslipidémie traitée ou non -Antécédent familial de maladie cardio-vasculaire au premier degré < 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme -Obésité abdominale circonférence abdominale (CA) ≥ 88 cm -Facteurs ou situations à risques émergents : -Antécédents d'HTA de la grossesse (HTA gravidique, prééclampsie, HELLP syndrome) ; de diabète gestationnel. -Sédentarité -Syndrome métabolique -Maladie systémique auto-immune ou maladie inflammatoire chronique -Fibrillation auriculaire -Athérosclérose infraclinique
Faible à modéré	<ul style="list-style-type: none"> -Adaptation cardio-vasculaire faible à l'effort -HTA traitée contrôlée non compliquée et sans autre facteur de risque associé -Hygiène de vie optimale

3.3. Hygiène de vie et ménopause

À la ménopause, l'amélioration de l'hygiène de vie et de la nutrition [3], l'éviction de facteurs de risque (tabac) ou l'activité physique [4] pourraient contribuer à limiter l'impact à long terme de la carence estrogénique tout comme celui du vieillissement sur le développement de nombreuses pathologies.

3.3.1. Nutrition

3.3.1.1. Prise de poids. Les études longitudinales montrent que la prise de poids débute bien avant la ménopause et se poursuit après celle-ci avec une grande variabilité inter-individuelle. Les facteurs favorisants font intervenir la balance énergétique. Le rôle des dépenses est primordial et l'excès d'apports est donc à la fois relatif et absolu. Seule une balance chroniquement positive peut favoriser une prise de poids, ce qui signifie que seuls les excès répétés et/ou un déséquilibre chronique quantitatif et qualitatif de l'alimentation peuvent être en cause.

Les causes de ces excès et/ou de ce déséquilibre incluent le déficit de sommeil et plus largement, les perturbations des rythmes de vie, le stress et ses conséquences sur l'alimentation, l'inactivité physique et la sédentarité, les conditions socioéconomiques et les facteurs psychologiques [3].

Chez les femmes ménopausées en surpoids, il est conseillé une diminution modérée de l'apport énergétique associée à un apport protidique suffisant pour réduire la masse grasse et tenter de s'opposer à la perte de masse maigre, et d'y associer une activité physique (grade C).

3.3.1.2. Risque cardiométabolique. La nutrition intervient dans la prévention du risque cardiovasculaire des femmes ménopausées au même titre qu'en population générale.

En cas d'excès de poids abdominal, la priorité est aux pertes de poids modérées (de 5 à 10 % du poids) par une réduction énergétique globale (lipidique et glucidique) et modérée, accompagnée d'un accroissement de l'activité physique [4].

3.3.1.3. Risque d'ostéoporose. Compte tenu du déterminisme hormonal de la perte osseuse, l'impact préventif des mesures nutritionnelles en début de ménopause est relativement limité même si des déficits sont susceptibles d'amplifier la perte osseuse post-ménopausique ; son bénéfice, à distance du début de la ménopause dans la prévention des fractures, pourrait justifier la mise en place de mesures nutritionnelles en association avec la lutte contre l'inactivité physique (NP2).

Chez les femmes ménopausées, il est proposé d'avoir des apports suffisants diversifiés en protéines, un apport suffisant en calcium, en privilégiant le calcium alimentaire (les produits laitiers) et un apport suffisant en vitamine D qui est fourni à 80 % par la synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des ultraviolets (grade C).

3.3.2. Activité physique [4]

L'activité physique doit être adaptée au profil de risque de chaque patiente en sachant que les bénéfices d'une activité modérée seront les plus importants chez une femme à risque cardiovasculaire (NP1). En prévention de l'ostéoporose et des fractures, le bénéfice est moindre, particulièrement en début de ménopause compte tenu de la forte estrogéno-dépendance de la perte osseuse (NP1) et/ou lorsque le risque fracturaire est déjà majoré (NP2). Elle est par ailleurs, de nature à amplifier le bénéfice osseux du traitement hormonal de ménopause (NP1). Les effets bénéfiques cardiométaboliques sont bien démontrés, ce qui justifie de promouvoir l'activité physique dès le début de la ménopause.

3.3.2.1. Impact sur la mortalité et le risque cardiovasculaire. Une activité physique modérée régulière diminue significativement la mortalité globale et cardiovasculaire chez les femmes ménopausées (NP1). La plupart des études montrent, aussi, le rôle protecteur de l'activité physique de faible intensité ainsi que de la diminution de la sédentarité (NP2).

Après la ménopause, une activité physique régulière faible à modérée tout comme la lutte contre la sédentarité est recommandée pour diminuer la mortalité et le risque cardiovasculaire (grade A).

3.3.2.2. Impact sur le risque d'ostéoporose. Les exercices combinés associant exercices en charge avec impacts et renforcement musculaire sont les plus efficaces sur l'évolution densitométrique et la réduction du nombre de fractures (de l'ordre de 10 %, notamment à distance de la ménopause) (NP2). Ce bénéfice est plus faible que celui en prévention de la mortalité globale et cardiovasculaire et nettement inférieur à toute intervention pharmacologique en prévention de l'ostéoporose. Il soulève également la question de son observance sur le long cours.

Après la ménopause et en cas de risque d'ostéoporose, il est recommandé de lutter contre la sédentarité et d'avoir une activité physique associant exercices en charge avec impact et renforcement musculaire pour diminuer le risque de fracture (grade B).

3.3.2.3. Impact sur la composition corporelle. Toutes les études d'intervention chez les femmes ménopausées montrent qu'une activité physique régulière de type endurance/aérobie diminue la masse grasse totale de façon significative mais modérée (en moyenne -3 %) et ceci en l'absence de restriction alimentaire (NP2), et limite la prise de masse grasse viscérale. Seul un renforcement musculaire ou des entraînements de type combiné (aérobie/endurance + renforcement musculaire) avec des charges élevées, exercices peu adaptés aux femmes, ont montré une efficacité pour freiner la perte de masse musculaire, voire pour l'augmenter (NP1).

3.4. Prise en charge des femmes ménopausées symptomatiques

Les troubles climatériques incluent les bouffées vasomotrices (BVM) et les sueurs nocturnes, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, les douleurs ostéoarticulaires et le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). Les BVM sont très fréquentes, affectant environ 80 % des femmes occidentales ménopausées, dont 25 % de façon très invalidante. Elles durent en moyenne 5 à 7 ans mais peuvent perdurer au-delà de 15 ans.

3.4.1. Traitement hormonal de ménopause (THM) : principes généraux

La prescription du traitement hormonal de la ménopause (molécule, voie d'administration, schéma thérapeutique) [8] devra prendre en compte, d'une part, la balance bénéfices-risques (cf. paragraphe 3.6) et le risque d'effets indésirables (cf. paragraphe 3.8) et, d'autre part, le confort de prise, gage de son observance et de sa poursuite.

En raison d'un risque d'hyperestrogénie lié à la persistance (ou la reprise transitoire) de l'activité ovarienne, il est recommandé de ne débiter le THM qu'après confirmation clinique de la ménopause (grade B).

Il n'est pas recommandé de débiter un THM plus de 10 ans après le début de la ménopause (grade B).

Pour le THM, il est recommandé de privilégier le 17β-estradiol ou le valérate d'estradiol associés à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone au moins 12 jours par mois (grade B) ; chez la femme hystérectomisée, il est recommandé d'utiliser l'estradiol ou le valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé (grade B).

Le choix entre schéma séquentiel ou combiné (Fig. 1) doit tenir compte du souhait de la patiente d'avoir ou non des hémorragies de privation. Le schéma d'administration le plus classiquement utilisé est le schéma combiné continu en raison de sa supériorité concernant la protection endométriale (NP1) et de la volonté de la plupart des patientes d'une absence d'hémorragie de privation (NP3).

Un schéma combiné continu est à privilégier en cas de survenue de bouffées vasomotrices lors de la période d'arrêt, de symptômes liés aux variations hormonales (migraines) ou de difficultés d'observance d'un schéma séquentiel (avis d'expert).

3.4.2. Efficacité du THM sur les troubles du climatère

Toutes les molécules à activité estrogénique sont efficaces pour diminuer la fréquence et l'intensité des BVM, quelle que soit la voie d'administration, cutanée ou orale (NP1). L'efficacité est dose-dépendante comme sur la plupart des tissus avec une hiérarchie de la sensibilité tissulaire des estrogènes, le sein, l'endomètre et le tissu osseux étant les plus estrogéno-dépendants (NP1).

Toutes les doses d'estrogènes, y compris les faibles doses et tous les types de schéma thérapeutique (combiné ou séquentiel,

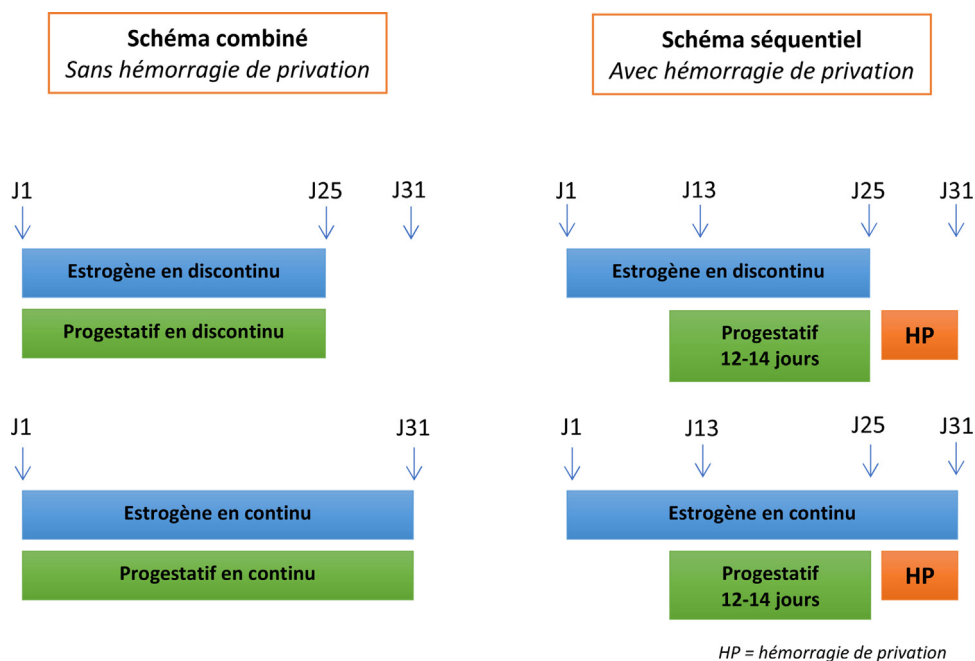


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

continu ou discontinu) sont efficaces sur la fréquence et l'intensité des BVM (NP1).

Pour corriger les bouffées vasomotrices, en fonction de leur intensité et de leur fréquence et en l'absence de contre-indication, il est recommandé de proposer la prise d'un THM en 1^{ère} intention (grade A).

3.4.3. Alternatives non hormonales au THM

Les alternatives non hormonales ont été essentiellement évaluées dans la prise en charge des BVM [9]. De manière générale, leur efficacité (lorsque celle-ci est étayée) est plus faible que celle du THM ; dans les essais randomisés, la différence avec le placebo est faible (de l'ordre de 10 à 40 % selon les molécules et les doses). L'effet placebo permet une réduction, en moyenne de 25 à 58 %, de fréquence des BVM (NP1).

3.4.3.1. Interventions pharmacologiques. En dehors de la bêta-alanine, aucune des interventions citées ci-dessous ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des BVM. Il n'existe aucun essai comparatif des classes thérapeutiques entre elles. Leur usage est limité par le niveau des effets indésirables.

- Bêta-alanine : les données disponibles pour évaluer son efficacité dans le traitement des BVM sont insuffisantes pour la recommander.
- Parmi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), la paroxétine à libération immédiate ou prolongée, le citalopram, et l'escitalopram sont efficaces pour diminuer la fréquence et la sévérité des BVM (NP2). Pour la fluoxétine et la sertraline, les études ne sont pas concluantes (NP2). Il est à souligner que la fluoxétine, la paroxétine et à un degré moindre, la sertraline, le citalopram et l'escitalopram sont des inhibiteurs compétitifs du CYP 450 2D6 impliqué dans le métabolisme du tamoxifène.
- Parmi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), la venlafaxine est efficace pour diminuer

la fréquence et la sévérité des BVM en débutant à faible dose (NP1). La desvenlafaxine, métabolite actif de la venlafaxine, est efficace pour diminuer la fréquence et la sévérité des BVM (NP1).

- La gabapentine, la prégabaline et la clonidine sont efficaces pour diminuer la fréquence et la sévérité des BVM (NP2).
- L'homéopathie (testée essentiellement chez des femmes avec un antécédent de cancer du sein), la vitamine E et les oméga 3 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour gérer les BVM.

3.4.3.2. Compléments alimentaires.

3.4.3.2.1. Phytœstrogènes. Les phytœstrogènes sont des composés végétaux ayant des similitudes structurales du 17- β -estradiol, comportant différentes molécules. Les larges variations selon les populations étudiées, les quantités, la forme et la qualité des apports des phytœstrogènes évalués rendent difficile l'interprétation de l'ensemble des études.

Compte tenu de leur mécanisme d'action via le récepteur des estrogènes, il est à rappeler leurs restrictions d'utilisation pour toutes les pathologies estrogéno-dépendantes.

Il n'est pas possible de déterminer de façon certaine, l'effet des extraits d'isoflavones sur la fréquence et de la sévérité des BVM. À fortes doses, la génistéine améliore significativement la fréquence des BVM (NP2). Pour les lignanes, les études sont très hétérogènes, de faible qualité méthodologique et rapportent des résultats discordants.

Les études contre placebo ne montrent aucune différence significative de la fréquence et la sévérité des BVM pour le trèfle rouge, l'actée à grappe noire (ou *cimicifuga racemosa*) ou les herbes médicinales chinoises (NP2).

Les données de la littérature ne permettent pas de recommander l'utilisation des extraits des phytœstrogènes pour la prise en charge des bouffées vasomotrices de la ménopause (grade B).

3.4.3.2.2. Autres composés. Les extraits de pollen purifiés associent pollen, extraits de pistils provenant d'une plante de la famille *Poaceae* et vitamine E. Il n'existe qu'un petit essai randomisé ayant montré une diminution significative des BVM comparativement au placebo (NP3).

L'huile de primrose (onagre bisannuelle) tout comme le ginseng, ne semblent pas efficaces sur la fréquence des BVM et le score de qualité de vie des femmes (NP2).

3.4.3.2.3. *Interventions non pharmacologiques.* L'évaluation de l'efficacité de l'acupuncture sur les BVM est rendue difficile en raison de l'absence de groupe contrôle. Les essais montreraient une efficacité sur la fréquence et la sévérité des BVM lorsqu'il n'existe aucun comparatif (NP3).

L'hypnose (NP2) et le yoga (NP3) semblent réduire la fréquence et la sévérité des BVM comparativement au placebo. C'est également le cas des thérapies comportementales et en pleine conscience pour la sévérité des BVM mais peu sur leur fréquence (NP2).

L'exercice physique et la relaxation n'ont pas d'effet significatif sur les BVM (NP2).

Pour ce qui est de l'aromathérapie/huiles essentielles ou de la réflexologie, le faible nombre d'études publiées ne permet pas de conclure sur une quelconque efficacité sur la diminution des BVM (NP3).

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la clonidine, la gabapentine, la génistéine, le yoga et l'hypnose ont fait la preuve d'une certaine efficacité et peuvent être proposés pour la prise en charge des BVM de la ménopause (grade B).

Dans le cas particulier des femmes ménopausées suivies pour un cancer du sein et souffrant de bouffées vasomotrices :

en cas de traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène, il est recommandé de ne pas utiliser la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline pour la prise en charge des BVM de la ménopause du fait de l'interaction avec le cytochrome P450 2D6 (grade B) ;
chez les femmes ménopausées suivies pour un cancer du sein, il est recommandé de ne pas utiliser les phytoestrogènes pour le traitement des BVM de la ménopause (grade A).

3.5. Prise en charge du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) [10]

Le terme de syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) a remplacé l'ancien terme d'atrophie vulvovaginale. Sa prévalence varie selon les études de 27 % à 70 % et il associe trois types de symptômes :

- les symptômes vulvovaginaux : sécheresse, douleurs, brûlures, irritation, prurit ;
- les symptômes sexuels : c'est essentiellement la dyspareunie d'intromission, par manque de lubrification et parfois sténose orificielle ;
- les symptômes urinaires qui peuvent associer la pollakiurie, les urgences mictionnelles, les infections urinaires à répétition (brûlures urinaires).

Les symptômes cliniques du SGUM altèrent la qualité de vie et s'aggravent en fonction de l'âge, de la durée de la ménopause, mais diminuent lorsque la fréquence des rapports sexuels augmente. Les examens complémentaires (pH, biopsie de la muqueuse, évaluation du microbiote, etc.) ne sont pas utiles au diagnostic du SGUM (NP2).

Le diagnostic du SGUM est clinique, un seul symptôme est suffisant pour affirmer le syndrome. Il est recommandé de ne pas faire d'examens complémentaires pour affirmer le diagnostic (grade B).

Le maintien d'une activité sexuelle régulière permet l'augmentation de la vascularisation vaginale, un apport de prostaglandines, d'acides gras et contribue à maintenir la souplesse du vagin (avis d'expert).

3.5.1. Traitements locaux non hormonaux, non physiques du SGUM

Les traitements hydratants et/ou lubrifiants peuvent être prescrits en traitement symptomatique chez toutes les femmes souffrant d'un SGUM.

L'acide hyaluronique par voie vaginale est associé à une amélioration significative des symptômes du SGUM (NP3). L'efficacité est inférieure à celle de l'estrogénothérapie locale (NP3).

3.5.2. Traitements hormonaux

Le THM par voie orale ou cutanée (quel que soit le type d'estrogènes, y compris la tibolone) a un effet partiel et inconstant sur le SGUM (NP2). En comparaison avec la voie orale ou cutanée, la voie vaginale des estrogènes a une supériorité significative, en particulier sur les symptômes urinaires (NP1). Tous les œstrogènes, estradiol ou estriol, par voie vaginale à faible dose améliorent les symptômes du SGUM (NP2).

La combinaison d'estriol et de lactobacilles semble démontrer des effets synergiques (NP2). Les données pharmacologiques concernant le promestriène ne sont pas disponibles. La prastérolone (DHEA) est efficace sur les symptômes du SGUM (NP2).

La phytothérapie n'a pas démontré son efficacité pour la prise en charge du SGUM (NP3).

Aucun effet sur l'endomètre n'a été observé avec des durées de traitement de moins de 2 ans à faible dose (NP1). Les données actuelles n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sans antécédent de ce type de cancer mais la sécurité d'utilisation de ce type de traitement local chez les femmes avec antécédent de cancer du sein est incertaine (NP2).

Il n'y a pas de durée prédéfinie du traitement. L'arrêt du traitement est associé à une réapparition rapide des symptômes de SGUM (NP2).

3.5.3. Traitements physiques [11]

Ils sont d'utilisation plus récente, notamment les lasers. Les lasers (CO₂ et Erb-Yag) font actuellement l'objet de nombreuses publications et sont efficaces en comparaison au placebo pour diminuer les symptômes du SGUM (NP2).

En cas de sténose vulvaire ou vaginale, l'emploi de dilateurs vaginaux de taille progressivement croissante avec lubrifiants est possible.

Au total :

Pour la prise en charge du SGUM, le traitement local par voie vaginale est recommandé en 1^{ère} intention (grade A).

Pour la prise en charge du SGUM, il est recommandé de prescrire lubrifiants et hydratants en 1^{ère} intention et de prendre le relais avec un traitement hormonal vaginal à faible dose en 2^{ème} intention en fonction de l'évolution clinique (avis d'expert).

Dans l'attente d'une évaluation plus complète, il n'est pas recommandé d'utiliser un laser en 1^{ère} intention pour la prise en charge des symptômes du SGUM (grade C).

3.6. Balance bénéfiques–risques du THM

La prescription initiale du THM et son renouvellement sont sous-tendus par une évaluation préalable de sa balance bénéfiques–risques et par une réévaluation régulière, notamment lors du renouvellement de la prescription.

3.6.1. Bénéfices osseux [5]

Les estrogènes s'opposent à la perte osseuse ainsi qu'à la dégradation de la microarchitecture osseuse. Après 12 à 18 mois de traitement, le remodelage osseux se stabilise à un niveau de préménopause et la DMO se maintient tant que l'apport estrogénique est présent (NP1).

Il existe un effet-dose des estrogènes (NP1) avec, néanmoins, une variabilité inter-individuelle de la réponse densitométrique au THM. La voie d'administration des estrogènes tout comme le type de schéma thérapeutique et l'addition de la progestérone ou d'un progestatif de synthèse n'influencent pas la réponse osseuse au THM (NP1).

Le THM diminue le risque de fracture à tous les sites osseux y compris chez les femmes à faible risque de fracture (NP1).

Chez la femme à risque fracturaire, il est recommandé de proposer en début de ménopause, la prise d'un traitement hormonal de ménopause en 1^{ère} intention pour prévenir l'ostéoporose (grade A).

Le seuil d'intervention proposé est un T-score (vertébral ou fémoral) < -2 (avis d'expert). Cette décision devra prendre en compte les autres facteurs cliniques de risque de fracture et la balance bénéfiques–risques individualisée du traitement hormonal de ménopause (grade C).

Dans cette situation, il n'est pas possible de recommander une dose d'estrogènes type (grade B).

3.6.2. Impact cardiovasculaire [6]

Les maladies artérielles ischémiques sont des maladies rares chez les femmes comparativement à l'homme. Elles incluent principalement les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI). Elles représentent, cependant, la première cause de mortalité chez la femme après la ménopause en France.

Les essais randomisés chez les femmes ayant déjà eu un accident coronarien (étude HERS en prévention secondaire) ; et en prévention primaire chez les femmes saines et notamment, la Women's Health Initiative (WHI) ont largement remis en cause le bénéfice espéré du THM sur le risque artériel. Il est à noter que la quasi-totalité de ces essais concernaient l'association d'estrogènes conjugués équins (ECE) par voie orale, associés ou non à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA).

3.6.2.1. Infarctus du myocarde. Globalement, aucune augmentation de risque d'IDM lié à l'utilisation des ECE associé au MPA n'est observée sans tenir compte de la durée d'utilisation (NP1) ; en revanche, il existe avec cette association sans tenir compte de l'âge, une augmentation du risque de premier événement coronarien lors de la 1^{ère} année d'utilisation (NP2).

Le risque d'IDM n'est pas augmenté (NP1) et apparaît significativement diminué lorsque le THM est utilisé moins de 10 ans après le début de la ménopause (NP2) ou avant l'âge de 60 ans (NP3). À distance du début de la ménopause, il existe une augmentation du risque d'IDM associé à l'initiation du THM (NP1).

Il n'existe pas de différence de risque d'IDM selon le type d'estrogènes (NP2), la voie d'administration des estrogènes (NP3) ou le type de progestatif (NP3).

Il n'existe aucun essai randomisé analysant l'utilisation de la progestérone.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de débuter un traitement hormonal de ménopause pour la seule raison de la prévention du risque coronarien (grade B).

Il existe une augmentation du risque de récurrence d'infarctus du myocarde associé à l'association ECE par voie orale et MPA, au cours de la première année d'utilisation (NP2) ; ce risque n'est pas rapporté pour les autres schémas thérapeutiques, notamment avec l'estradiol par voie cutanée associé à la progestérone ou d'autres progestatifs autres que le MPA.

Il est recommandé de ne pas prescrire un traitement hormonal de la ménopause après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique (grade B).

3.6.2.2. Accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI). Le risque d'AVCI est significativement augmenté pour les estrogènes utilisés par voie orale qu'ils soient pris seuls ou combinés à un progestatif (NP1). Il existe une augmentation du risque avec la dose des estrogènes (NP2).

Le sur-risque d'AVCI associé au THM existe quels que soient l'âge et l'ancienneté de ménopause (NP1). Le risque absolu d'AVCI reste faible en début de ménopause (NP1).

L'estrogénothérapie par voie transdermique à doses faibles ou modérées associée à la progestérone naturelle ne semble pas associée au risque d'AVCI (NP3).

Pour limiter le risque d'AVCI attribuable au traitement hormonal de ménopause par voie orale, il est recommandé de privilégier l'association d'estradiol par voie cutanée et de progestérone (grade B).

3.6.2.3. Risque thromboembolique veineux [12]. La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) inclut les thromboses veineuses profondes (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). L'incidence de la MVTE augmente avec l'âge.

Les estrogènes (ECE et estradiol) par voie orale augmentent le risque de MVTE en population générale de 1,7 par rapport au placebo (NP1). Le risque semble plus important avec les ECE qu'avec l'estradiol (NP2) ; il apparaît également modulé par le type de progestatif (NP2).

L'estradiol par voie cutanée ne semble pas augmenter le risque de MVTE en population générale (NP2). Le risque de MVTE semble neutre avec l'association d'estradiol cutané et de progestérone micronisée, de dydrogestérone, acétate de chlormadinone, medrogestone, acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone, mais augmenté avec l'acétate de nomegestrol et la promegestone en population générale (NP3).

Chez les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE (TVP ou EP), le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale augmente le risque de récurrence de MVTE (NP1). Le THM par voie cutanée semble ne pas augmenter le risque de récurrence de MVTE (NP2).

L'obésité augmente le risque de MVTE. L'utilisation d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale chez les femmes obèses majore le risque de MVTE (NP1). Chez les utilisatrices d'estradiol par voie cutanée, il ne semble pas exister d'augmentation du risque de MVTE quel que soit l'indice de masse corporelle (IMC) (NP2).

Chez les femmes porteuses d'une mutation du facteur V Leiden ou d'une mutation G20210A de la prothrombine, le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale augmente le risque de MVTE (NP1). Le THM comportant de l'estradiol par voie cutanée ne semble pas augmenter le risque de MVTE (NP3).

Les données publiées ne permettent pas d'évaluer le risque de MVTE chez les femmes ayant un antécédent familial de MVTE.

Au total :

Pour limiter le risque thromboembolique veineux attribuable aux estrogènes par voie orale du traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier l'estradiol par voie cutanée (grade B) ; en cas d'antécédent personnel de maladie veineuse thromboembolique, d'obésité ou de thrombophilie biologique (mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A de la prothrombine), il est recommandé de ne pas utiliser les estrogènes par voie orale (grade A) ; dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser l'estradiol cutané associé à la progestérone en fonction de la balance bénéfices–risques individualisée du traitement hormonal de la ménopause (grade C).

3.6.3. Cancers gynécologiques [13]

3.6.3.1. Cancer du sein. Le risque cumulé de cancer du sein chez une femme à 50 ans jusqu'à la fin de sa vie est estimé à 9 %. L'incidence est en augmentation sur la période récente 2010–2018 (+0,6 % par an en moyenne) alors qu'elle s'était stabilisée entre 2003 et 2010, notamment pour les femmes de 55 à 69 ans. En revanche, la diminution de la mortalité est constante entre 1990 et 2018 (–1,3 % par an).

L'essai WHI est la première étude randomisée confirmant l'augmentation du risque de cancer du sein avec l'association ECE + MPA après 5 ans de traitement (NP1), mais non avec les ECE seuls qui étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein après pratiquement 7 ans de traitement (NP1). Le risque relatif de cancer du sein attribuable au THM est de l'ordre de 1,25. Le risque absolu est estimé à 2 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées pendant 5 ans et de 6 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées pendant 10 ans.

Les études observationnelles européennes et françaises (E3N, EPIC, CECILE, études finlandaises) montrent que le risque de cancer du sein attribuable au THM est plus élevé avec les associations estroprogestatives qu'avec les estrogènes seuls (NP1) et est fonction du type de molécules utilisées (NP2). Les traitements hormonaux, associant l'estradiol et la progestérone micronisée ou la dydrogestérone, n'augmentent pas de manière significative le risque de cancer du sein pour une durée inférieure à 5 ans (NP2), une augmentation du risque relatif apparaît pour des durées plus longues (NP3).

Il n'existe pas de donnée concernant le surrisque de cancer du sein et la dose des estrogènes. Il ne semble pas exister de différence selon la voie d'administration des estrogènes, orale ou cutanée (NP2). Les schémas combinés continus seraient associés à un surrisque plus élevé de cancer du sein que les schémas séquentiels (NP2).

Il existe une disparition du surrisque de cancer du sein à l'arrêt du THM (NP1) pour des durées d'arrêt de 5 à 10 ans pour la plupart des études, fonction pour partie de la durée préalable de prise (NP2).

Au total :

Pour limiter le surrisque de cancer du sein attribuable au traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier l'association de l'estradiol avec la progestérone ou la dydrogestérone (grade B).

En cas d'hystérectomie, il n'y a pas de bénéfice mammaire à associer la progestérone ou un progestatif à l'estradiol (grade A).

La mortalité par cancer du sein n'est pas augmentée chez les femmes recevant un THM que cela soit dans les essais randomisés ou les études d'observation et quel que soit le type de THM (NP1).

3.6.3.2. Cancer de l'endomètre. L'estrogénothérapie systémique utilisée seule induit une élévation du risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, qui augmente avec la durée du traitement (NP1). Ce surrisque n'est plus observé avec l'association d'un progestatif à l'estrogénothérapie (NP1). Il est diminué pour les schémas combinés pour des durées de traitement de moins de 10 ans (NP1). Pour les schémas séquentiels, il n'existe pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous réserve d'une durée minimale de prise du progestatif de 12 jours par mois (NP2).

Dans le cadre d'une association estroprogestative, la progestérone et la dydrogestérone semblent associées à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre au contraire des progestatifs de synthèse (NP3).

Il est recommandé d'associer un progestatif pour la prévention du cancer de l'endomètre induit par les estrogènes (grade A) ; la durée recommandée de prise d'un progestatif dans les THM séquentiels doit être au minimum de 12 jours par mois (grade B) ou, au mieux, selon un schéma combiné (grade A).

3.6.3.3. Cancer de l'ovaire. La plupart des études d'observation rapportent une augmentation du risque des cancers séreux et endométrioïdes associé au THM (NP2) ; il existe une augmentation du risque avec la durée du traitement (NP2).

Une méta-analyse d'études d'observation rétrospectives et prospectives et d'essais randomisés publiée en 2015 rapporte une augmentation du risque relatif d'environ 1,5 de cancer de l'ovaire associé au THM par estrogènes seuls comme pour les associations estroprogestatives et quelle que soit la durée du THM (NP2). Le surrisque attribuable a été estimé à 1 cas supplémentaire pour 8 000 femmes traitées (NP2). Le surrisque de cancer concerne essentiellement les cancers séreux et endométrioïdes mais non les mucineux ou à cellules claires (NP1). Dans l'essai randomisé WHI, l'association d'ECE et de MPA n'était pas associée à un surrisque de cancer de l'ovaire pour une durée de traitement de 5 ans.

3.6.4. Cancers digestifs [13]

3.6.4.1. Cancer colorectal. Les méta-analyses les plus anciennes d'études d'observation avaient rapporté une diminution du risque de cancer colorectal associé au THM (NP2). C'est également le cas pour des études de cohortes réalisées dans les pays d'Europe du Nord, majoritairement avec l'estradiol avec une diminution significative du risque (RR = 0,8 à 0,9). Le bénéfice serait plus important pour l'estradiol par voie cutanée que par voie orale (NP2) et ne semble pas influencé par l'addition du progestatif comme par son type (NP3).

Dans l'essai randomisé WHI, l'association d'ECE et de MPA, était associée à une diminution du risque de cancer du côlon (NP2).

3.6.4.2. Cancer du pancréas. Deux études de cohorte de grande ampleur montrent une diminution du risque de cancer du pancréas chez les femmes utilisant un THM (NP2). Le bénéfice augmenterait avec la durée du THM (NP3). Il serait plus important avec les estrogènes seuls qu'avec les associations estroprogestatives (NP3).

3.6.4.3. Cancer de l'œsophage et de l'estomac. Toutes les études d'observations disponibles rapportent une diminution du risque de cancer de l'œsophage chez les femmes prenant des estrogènes seuls ou une association estroprogestative, quel que soit son type histologique (épidermoïde, adénocarcinome) (NP2).

3.6.4.4. Cancer primitif du foie. Peu d'études sur les relations entre THM et cancer du foie sont disponibles. Une seule large étude de cohorte réalisée en Europe du Nord rapporte une diminution de pratiquement 20 % du risque de cancer du foie chez les femmes utilisant un THM (NP2). Cette diminution du risque est associée à la prise d'estradiol seul ou combiné avec un progestatif (quel qu'en soit son type), les schémas combinés étant associés à une diminution du risque plus importante que les schémas séquentiels (NP3).

Au total :

Le traitement hormonal de la ménopause apparaît associé à une augmentation du risque de cancer du sein (NP1) et de l'ovaire de type séreux et endométrioïde (NP2) et à une diminution des risques de cancer du colorectal (NP2), du pancréas (NP2), de l'œsophage et de l'estomac (NP2) et du foie (NP3), qu'il est recommandé de prendre en compte dans l'évaluation de la balance bénéfices–risques individualisée et dans la décision partagée (grade B).

3.6.5. Dégradation cognitive et démence [14]

Un lien épidémiologique est suggéré entre le risque de démence et la durée d'exposition aux estrogènes. L'ovariectomie avant la ménopause augmente le risque de démence ; si elle survient avant 38 ans, le risque de maladie d'Alzheimer (MA) est multiplié par 3 et une estrogénothérapie substitutive, au moins jusqu'à 50 ans annulerait ce surrisque (NP2).

Les connaissances sur les relations entre THM et fonction cognitive sont limitées par le peu d'essais randomisés contrôlés disponibles et la quasi-absence d'études comparatives entre les différents estrogènes et progestatifs.

3.6.5.1. THM et risque de maladie d'Alzheimer. Chez des femmes souffrant de MA, le traitement hormonal de la ménopause aggrave les troubles cognitifs (NP1).

Il est recommandé de ne pas prescrire le traitement hormonal de la ménopause à des femmes atteintes de MA (grade A).

Les études observationnelles précédant la WHI rapportent une association entre THM et réduction du risque de MA de 29 à 44 % (NP2). Comme pour le risque cardiovasculaire, la limite de ces études est le biais dit de « bonne santé », les femmes traitées étant susceptibles d'être en meilleure santé, notamment cardiovasculaire, et d'avoir un niveau d'éducation supérieure, autant de facteurs reconnus comme protecteurs vis-à-vis de la MA.

Une étude ancillaire de l'étude WHI concernant des femmes de plus de 65 ans rapporte une augmentation du déclin cognitif associé à la fois à la combinaison ECE + MPA et aux ECE donnés seuls (NP1). Plusieurs études d'observation suggèrent qu'un THM débuté précocement en début de ménopause n'a pas d'effet délétère (NP2), voire pourrait limiter le risque de MA (NP3), alors que lorsqu'il est débuté à distance de la ménopause, une aggravation du risque pourrait être observé (NP2).

Il n'est pas recommandé de débuter un traitement hormonal de la ménopause dans le seul but de prévenir la maladie d'Alzheimer (grade C).

3.6.5.2. THM et déclin cognitif. Pour les essais randomisés réalisés chez des femmes jeunes, en début de ménopause ou plus à distance, les données ne montrent majoritairement aucun

bénéfice, ni aucune dégradation des fonctions cognitives associées au THM (ECE ou estradiol associés à la progestérone) (NP1).

Il n'est pas recommandé de débuter un traitement hormonal de la ménopause dans le seul but de prévenir un déclin cognitif (grade B).

3.6.6. Mortalité [13]

L'essai WHI montre une réduction de la mortalité associée au THM (ECE + MPA et ECE seuls) chez les femmes dans la tranche 50–59 ans (NP2). Pour les autres tranches d'âges (60–69 ans et 70–79 ans), il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité (NP2).

Toutes les méta-analyses d'études d'observation et incluant les essais randomisés confirment une diminution de la mortalité globale associée au THM pour les femmes âgées de moins de 60 ans (NP2). Cette diminution apparaît liée à la moindre mortalité cardiovasculaire des femmes lorsque le THM a été instauré moins de 10 ans après le début de la ménopause (NP2).

Tous âges confondus, le traitement hormonal de la ménopause n'augmente pas la mortalité globale comme celle liée aux maladies cardiovasculaires ou au cancer du sein (NP2).

3.7. Gestion du THM en pratique

La gestion du THM en pratique sous-tend l'évaluation de son efficacité sur ses deux principales indications (syndrome climatérique et prévention de l'ostéoporose) tout comme de la durée de traitement.

3.7.1. Évaluation de l'efficacité du THM

3.7.1.1. Sur les symptômes vasomoteurs [15]. Le THM diminue la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices, respectivement de 75 et 87 % et de manière significative par rapport au placebo dans un délai de 2 à 6 semaines dans les essais randomisés (NP1).

Il est recommandé d'évaluer cliniquement l'efficacité du traitement hormonal de la ménopause sur les symptômes vasomoteurs (grade B).

L'absence de diminution de la symptomatologie vasomotrice après adaptation des modalités du THM fait évoquer la possibilité de BVM atypiques (avis d'expert) [15] ; elles sont recherchées devant les circonstances cliniques suivantes : lorsqu'elles ne cèdent pas avec un THM adapté (observance et bonne utilisation) ; lorsqu'elles apparaissent ou réapparaissent à distance de la ménopause ; lorsqu'il existe des modifications des BVM habituelles ; lorsqu'elles sont associées à d'autres signes fonctionnels tels des céphalées, des palpitations, des malaises, des diarrhées, des poussées hypertensives.

Un bilan est proposé dans le [Tableau 3](#).

3.7.1.2. En prévention de l'ostéoporose postménopausique [5]. Compte tenu du caractère multifactoriel et aléatoire dans le temps des fractures ostéoporotiques, l'absence de survenue d'un évènement fracturaire à un moment donné ne peut être considérée comme une preuve de son efficacité.

3.7.1.2.1. Indicateurs cliniques d'efficacité osseuse du traitement. - L'amélioration des symptômes climatériques tout comme la présence d'hémorragie de privation (lorsque le schéma est séquentiel) ne sont pas corrélées à l'effet osseux du THM (NP2).

3.7.1.2.2. Dosage de l'estradiolémie plasmatique. Les études ayant évalué la valeur prédictive du dosage de l'estradiol plasmatique sont de méthodologie insuffisante pour être conclusives.

Tableau 3

Examens à réaliser en cas de BVM atypiques (non validé en pratique clinique).

En première intention	En 2 ^e intention et/ou en fonction des points d'appel clinique et du bilan de première intention
NFS, VS, CRP, LDH	Dosage d'IGF1, cortisol libre urinaire
Électrophorèse des protéines plasmatiques	HGPO sur glycémie, insulïnémie et GH ^b
Bilan thyroïdien : TSH, thyrocalcitonine	Marqueurs de tumeur carcinoïde (5-HIAA urinaire, Sérotonine plasmatique, VIP)
PTH, calcémie, albuminémie	Quantiféron
Métanéphrines libres plasmatiques ± complété par un dosage des métanéphrines urinaires sur 24 heures ^a et de Chromogranine A	Dosage de tryptase, d'histamine urinaire des 24 heures ± biopsies cutanées ou osseuses
Glycémie et insulïnémie à jeun et post-prandiale,	TDM thoraco-abdomino-pelvien ou ciblé
± Radiographie de thorax	Consultation spécialisée en neurologie ou dermatologie en fonction d'un point d'appel

^a Conditions de recueil : recueil des urines sur 24 heures dans un bocal sur 20 mL d'acide chlorhydrique 6 N selon le protocole suivant : jeter les premières urines du matin, recueillir les urines toute la journée et toute la nuit et garder les premières urines du 2^e jour. Bien vérifier à l'anamnèse les éventuelles interférences alimentaires et médicamenteuses susceptibles de modifier les dosages.

^b Conditions de recueil : mesure de la glycémie et de l'insulïnémie à jeun, puis après absorption de 75 g de glucose, mesures à t30, t60, t90 et t120 minutes.

Il n'est pas recommandé de faire un dosage de l'estradiolémie pour le suivi de l'efficacité osseuse du traitement hormonal de ménopause (grade B).

3.7.1.2.3. Biomarqueurs du remodelage osseux. Les marqueurs les plus pertinents sont pour la formation osseuse, le propeptide N-terminal du collagène de type I (P1NP) et pour la résorption osseuse, les télopeptides C terminal (CTX) et N terminal (NTX) (NP1).

Plusieurs études cliniques ont montré une diminution significative des marqueurs du remodelage osseux tant de la résorption osseuse (NTX et CTX) que de la formation osseuse à l'instauration du THM avec une corrélation significative entre leur diminution après 3 à 6 mois de traitement et l'évolution densitométrique mesurée à 1 an ou 2 ans (NP2).

Il n'y a pas de définition d'une réponse osseuse au THM basée sur le dosage des marqueurs du remodelage osseux. Cependant, ces dosages peuvent être utiles dans le cadre d'une consultation spécialisée en prévention de l'ostéoporose (avis d'expert).

3.7.1.2.4. Suivi densitométrique par DXA. Les deux sites osseux de mesure de référence sont les vertèbres lombaires et l'extrémité supérieure du fémur et le radius n'est pas utile pour le suivi des femmes ménopausées (NP1).

La variation entre deux valeurs de DMO doit être exprimée en g/cm² (et non en pourcentage), ce qui impose de comparer directement les valeurs de DMO (et non les T-score ou Z-score).

Les variations attendues de perte osseuse en cas de non-efficacité du THM impliquent un délai entre deux examens d'au moins 2 ans pour authentifier une variation significative chez la majorité des patients « non répondeurs » (NP1).

En pratique, le paramètre retenu comme critère d'efficacité osseuse est l'absence de perte osseuse au cours du suivi individuel de la DMO (NP1).

Il est proposé pour une femme prenant un traitement hormonal de ménopause pour la prévention de l'ostéoporose, de répéter la mesure de la DMO lombaire et fémorale (sur le même système de mesure de DXA) après 2 ans de THM (avis d'expert) ; l'absence de perte osseuse à 2 ans représente l'objectif thérapeutique d'un THM prescrit pour la prévention de l'ostéoporose en début de ménopause.

Chez une femme ménopausée prenant un traitement hormonal de ménopause pour la prévention de l'ostéoporose, le recours au dosage d'un marqueur du remodelage osseux (CTX plasmatique) peut être proposé (avis d'expert) : en cas de difficulté à interpréter la variation densitométrique entre deux examens ; pour évaluer plus précocement l'effet osseux du THM dans des cas particuliers (patiente à risque fracturaire majoré, doute sur l'observance du THM, doses d'estrogènes a priori insuffisantes, etc.).

3.7.2. Durée du THM

Il n'existe, aujourd'hui, aucun consensus concernant une durée minimale ou maximale du THM. En France, la HAS recommande une durée la plus courte possible tant que durent les symptômes climatiques avec réévaluation régulière de la balance bénéfices-risques du THM, celle-ci conditionnant la possibilité de le poursuivre ou au contraire, son arrêt.

La dose minimale efficace peut varier avec le temps (NP2) et il est nécessaire de réévaluer la posologie du THM mais aussi le bien-fondé de la prescription annuellement (avis d'expert).

La réduction du risque fracturaire [5] est démontrée pour une durée de THM d'au moins 5 ans (NP1) et toutes les études montrent que le bénéfice anti-fracturaire est maintenu avec la durée du THM (NP1). Néanmoins, le THM doit être avant tout envisagé comme une première étape d'une stratégie de prévention à long terme pour les femmes qui débutent leur ménopause avec une augmentation du risque d'ostéoporose. Il permet une véritable prévention primaire du risque fracturaire qui passe plus par la prévention de la perte osseuse et des anomalies microarchitecturales du début de la ménopause que par la réduction d'un risque fracturaire qui reste encore modéré chez les femmes les plus jeunes. La disponibilité des autres traitements de l'ostéoporose permet d'envisager un relais ultérieur du THM lorsque sa balance bénéfices-risques n'est pas jugée aussi favorable qu'en début de ménopause (cf. infra, paragraphes sur l'arrêt du THM).

C'est notamment l'augmentation du risque de cancer de sein [13] au-delà d'une certaine durée d'utilisation qui justifie de réévaluer la balance bénéfices-risques individuelle de ce traitement en tenant compte des indications du THM (symptomatologie climatique et/ou prévention du risque fracturaire).

Les modalités de l'arrêt (immédiat ou progressif en diminuant les posologies estrogéniques) ne semblent pas conditionner la reprise des manifestations climatiques (NP2) [8].

Les données actuelles ne permettent pas de recommander une durée optimale de traitement hormonal de ménopause qui doit prendre en compte l'indication initiale du traitement comme sa balance bénéfices-risques (avis d'expert).

Il est recommandé de délivrer une information complète et de réévaluer annuellement la balance bénéfices-risques du traitement hormonal de ménopause, en s'adaptant au terrain et au type de traitement hormonal (grade A).

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'arrêt progressif du traitement hormonal de ménopause par rapport à son interruption immédiate (grade B).

3.7.2.1. Arrêt du THM et symptômes climatiques [8]. La plupart des études rapportent la réapparition des symptômes climatiques

dans les suites de l'arrêt du THM (NP1), tout comme une dégradation de la qualité de vie (NP3).

Pour les femmes qui ne présentent pas de contre-indication au traitement hormonal de ménopause, il est possible de reprendre un traitement hormonal de ménopause en tenant compte de la balance bénéfices–risques individuelle et après information de la patiente, en privilégiant les doses minimales efficaces pour corriger les symptômes climateriques (avis d'expert).

3.7.2.2. Arrêt du THM, évolution osseuse et risque fracturaire [5]. Toutes les études longitudinales contrôlées montrent que l'arrêt du THM est associé à un phénomène de perte osseuse intéressant l'ensemble du squelette (NP1). Cette perte osseuse est comparable à ce que l'on observe en début de ménopause (NP2). Après 5 ans d'arrêt en moyenne, il n'apparaît habituellement plus de différence de DMO entre les anciennes utilisatrices et les non-utilisatrices du THM (NP2).

Il n'y a pas à l'arrêt du THM, de phénomène de rebond avec un risque fracturaire qui dépasserait le risque physiologique lié à l'âge (NP1). Le retour à un niveau de risque fracturaire comparable à celui de femmes de même âge n'ayant jamais été traitées se fait dans un délai plus ou moins court, entre 1 à 5 ans pour les études d'observation et selon la durée préalable du THM (NP2) et après 5 ans dans l'essai WHI (NP1).

Le risque de fracture est proportionnel à la valeur de T-score mesuré à l'arrêt du THM (NP2). Chez les femmes à risque, le relais du traitement hormonal par un bisphosphonate permet de bloquer la reprise de la perte osseuse associée à l'arrêt du THM (NP2).

Quand le traitement hormonal de ménopause a été prescrit pour la prévention de l'ostéoporose chez une femme à risque majoré, il est proposé de faire une mesure de densité minérale osseuse à l'arrêt du traitement hormonal de ménopause, en vue d'une prise en charge adaptée (avis d'expert).

3.7.2.3. Arrêt du THM et risque cardiovasculaire [8]. Les données concernant l'évolution du risque cardiovasculaire à l'arrêt du traitement sont limitées (NP3).

Après l'arrêt d'un traitement hormonal de ménopause, il est proposé de maintenir un suivi médical comprenant, entre autres, le dépistage et la prise en charge active des facteurs de risque vasculaires et métaboliques chez les femmes ménopausées (avis d'expert).

3.7.2.4. Arrêt du THM et risques carcinologiques [8]. Après l'arrêt du THM, l'incidence du cancer du sein rejoindrait celui des femmes jamais traitées dans les 2 ans pour l'essai WHI (NP1) et dans les 10 ans pour la méta-analyse la plus récente (NP2).

Le surrisque de cancer de l'ovaire disparaît après 5 ans d'arrêt du THM chez les femmes traitées moins de 5 ans (NP2). Pour les femmes ayant pris un THM plus de 5 ans, le surrisque persiste au-delà de 5 ans (NP3).

Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'étude spécifique sur l'influence de l'arrêt du THM sur l'incidence des autres cancers.

3.8. Gestion des effets secondaires gynécologiques du THM

3.8.1. Saignements utérins anormaux [16]

Les saignements utérins anormaux (SUA) chez une femme prenant un THM (FIGO 2011) sont ceux qui surviennent en dehors de la période d'arrêt du progestatif pour les schémas séquentiels. La fréquence de l'aménorrhée lors de la prise d'un THM combiné

continu augmente significativement après 6 mois de traitement (NP2).

Lors de la prise d'un THM, les SUA sont un phénomène peu fréquent (moins de 15 %) et surtout en début du THM ; ils sont un des principaux facteurs de mauvaise observance. Les SUA doivent faire rechercher une cause organique et notamment un cancer de l'endomètre. Les principales causes fonctionnelles de SUA chez une femme prenant un THM sont la reprise de l'activité ovarienne, une observance médiocre et les troubles trophiques de l'endomètre (NP3). Ils sont dépendants du type de THM (NP2).

Chez une femme prenant un THM et présentant des SUA, la mesure de l'épaisseur endométriale par échographie pelvienne a une bonne pertinence pour le dépistage du cancer de l'endomètre (NP1), lorsqu'une épaisseur de 4 mm est prise comme limite supérieure de la normale pour un THM combiné (NP1).

Pour le diagnostic des lésions utérines intracavitaires, la sensibilité et la spécificité de l'hystérocopie sont supérieures à l'hystérosographie et l'échographie pelvienne endovaginale (NP1).

En cas de saignement utérin anormal chez une femme ménopausée prenant un traitement hormonal de ménopause, il est recommandé de rechercher une cause organique (grade A) ; il est proposé de réaliser une échographie pelvienne (grade A), en fin de séquence progestative en cas de THM séquentiel ou quelle que soit la période en cas de traitement hormonal de ménopause combiné (avis d'expert) ; lors d'un épisode unique de saignement utérin anormal et lorsque l'échographie estime l'épaisseur de l'endomètre inférieure ou égale à 4 mm, il est possible de surseoir à une exploration utérine complémentaire (avis d'expert).

En cas de saignements utérins anormaux récidivants ou lorsque l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 4 mm chez une femme ménopausée, des explorations utérines complémentaires (hystérocopie et histologie) sont recommandées (grade B).

3.8.2. Syndrome douloureux mammaire [17]

La prévalence du syndrome douloureux mammaire (SDM) chez les femmes ménopausées diminue significativement moins avec l'âge chez les femmes prenant un THM (NP1) que chez les femmes non traitées. Elle augmente significativement chez les femmes traitées par ECE et progestatif (NP1) mais non chez les femmes récemment ménopausées prenant de faibles doses d'estradiol et de progestérone micronisée (NP2).

Une information concernant l'effet du traitement hormonal de ménopause sur le syndrome douloureux mammaire doit être donnée lors de sa prescription en raison de la relation avec le risque de cancer du sein (grade B).

Les femmes rapportant un SDM modéré à intense, préexistant ou associé à l'utilisation d'un THM, ont un risque de cancer du sein significativement augmenté comparativement aux femmes ne souffrant pas de SDM (NP1).

L'imagerie mammaire n'est pas contributive pour l'exploration diagnostique d'un SDM diffus, sans anomalie clinique associée.

Devant un syndrome douloureux mammaire bilatéral (sans anomalie à l'examen clinique), il est proposé de ne pas modifier les indications habituelles de dépistage du cancer du sein ou ses modalités (avis d'expert).

Chez les femmes traitées, le SDM est le plus souvent lié à une sensibilité mammaire augmentée aux estrogènes. En début de THM, il peut être le témoin d'une reprise de l'activité ovarienne.

Devant un syndrome douloureux mammaire bilatéral chez une femme récemment ménopausée, il est proposé de réduire, voire d'interrompre, le traitement hormonal de la ménopause (avis d'expert).

3.8.3. Tumeur mammaire clinique ou radiologique [18]

En cas de découverte d'une masse mammaire chez une femme ménopausée prenant un traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de suspendre le traitement hormonal de la ménopause le temps de la démarche diagnostique (grade A).

En cas de découverte clinique d'une masse mammaire, il est recommandé de réaliser une imagerie du sein comprenant une mammographie et une échographie mammaire (grade B).

La prise en charge des kystes du sein n'est pas modifiée par la prise d'un THM et a été décrite dans les recommandations du CNGOF [19].

Il n'y a pas d'arguments dans la littérature internationale permettant de contre-indiquer la poursuite du THM après l'exérèse chirurgicale des lésions bénignes du sein.

En cas de découverte d'une lésion maligne, le traitement hormonal de la ménopause doit être interrompu définitivement, quels que soient le statut des récepteurs hormonaux, le caractère invasif ou in situ de la tumeur du sein (grade A).

Déclaration de liens d'intérêts

FT : intervention ponctuelle ou expertise : Astellas, Exeltis, Théramex, Vichy.

NCB : Theramex Exeltis Gedeon Richter Besins.

CRJ : Board Mylan medical (2017, 2018).

JML : Membre du Comité scientifique de Aprifel, ENSA, Institut Olga Triballat (IOT), OCHA, FICT, Bel, Holder.

PL : intervention ponctuelle ou expertise pour AMS, Astellas, Bayer healthcare, Effik, IPRAD, GSK, MSD, Pilèje, Pfizer, Serelys Pharma, Theramex.

CH : consultant pour Gédéon Richter.

LMM : Formateur/expert (EVALFORMSANTE), Consultante (Laboratoire FERRING, Laboratoire VICHY), Intervention réunion scientifique (Laboratoire IPSEN).

GA : Besins, Mylan, Theramex, Gédéon Richter, Exeltis.

JMP, AG, GB, EM, JHR, GR, NH, CM, OG, XF, GPB et MD déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions les relecteurs qui ont contribué à améliorer et valider ce texte :

Pierre-Yves Scarabin, Valérie Bernard, Jacques Blacher, Nicole Bornsstein, Veronique Breuil, Thierry Brillac, Karine Briot, Xavier Carcopino, Sophie Christin-Maitre (Société française d'endocrinologie), Xavier Deffieux, Isabelle Heron (FNCGM), Christian Jamin, Pascale Mazière, Stéphanie Mignot, Axelle Pintiaux Kairis (Société belge de ménopause), Pia de Reilhac (FNCGM), Virginie Ringa, Catherine Uzan.

Nous remercions Mesdames Patricia Lemoine et Marie Sadoux pour leur soutien organisationnel et éditorial.

Références

- [1] Rousset-Jablonski C. Comment diagnostiquer la ménopause ? *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* 2012;97(4):843–51.
- [3] Lecerf JM. Conseils nutritionnels pour la femme ménopausée. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [4] Ducloux M. Effets de l'activité physique et de la diminution des comportements sédentaires chez la femme ménopausée. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [5] Pouillès JM, Gosset A, Trémollières F. Ménopause, traitement hormonal de ménopause et ostéoporose. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [6] Plu-Bureau G, Mounier-Vehier C. THM et risque cardiovasculaire. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [7] Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Med* 2016;45(7–8 Pt 1):682–99.
- [8] Gosset A, Robin G, Letombe B, Pouillès JM, Trémollières F. Le traitement hormonal de la ménopause en pratique. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [9] Raccach-Tebeka B, Boutet G, Plu-Bureau G. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vaso-motrices post-ménopausiques. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [10] Hocke C, Diaz M, Bernard V, et al. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [11] Maris E, Salerno J, Hédon B, Mares P. Traitements physiques de l'atrophie vulvovaginale. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [12] Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Ménopause et risque thromboembolique veineux. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [13] Poudou C, Baffet H, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Robin G. Balance bénéfices-risques du THM : impact sur les cancers et la mortalité. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [14] André G. Traitement hormonal de ménopause et cognition. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [15] Maitrot-Mantelet L, Perol S, Plu-Bureau G. Diagnostics différentiels des bouffées vaso-motrices post-ménopausiques. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [16] Hamdaoui N, Boubli L. La gestion des effets secondaires sous traitement hormonal de la ménopause : saignements utérins anormaux. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [17] Mathelin C. La consultation de suivi du THM. Conduite à tenir en cas de syndrome douloureux mammaire. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [18] Mathelin C, Molière S. La consultation de suivi du THM. Conduite à tenir en cas de tumeur mammaire (clinique ou radiologique) et de microcalcifications. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [soumis].
- [19] Uzan C, Seror J-Y, Séror J. Exploration d'un syndrome kystique mammaire : recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44:970–9.