



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 30 mai 2024

La prise en charge de la ménopause



Rapport du jury
Texte court

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, A. BOURDA, E. BRUNEL, T. CHRISTIAENS, T. DE GROOTE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, L. DIRIX, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, A. KANFAOUI, S. MARIEN, J. MEEUS, F. MOERMAN, J. NORTIER, J. PEN, R. RADERMECKER, J. SAEVELS, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, S. TURIN, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : H. DEPYPERE, S. ROZENBERG

Représentants du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membre CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

INAMI : L. GRYPDONCK, E. SOETE

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP (orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

L. AMERYCKX, H. DEPYPERE, A. FIRQUET, G. HANS, A. JORIS, G. LAEKEMAN, P. NEVEN, S. ROZENBERG, M. STRUYVEN, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : B. COLLIN, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles

Réunion de consensus

30 mai 2024

La prise en charge de la ménopause

Rapport du jury Texte court

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts, le rapport du jury et les vidéos peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - [Réunions de consensus](#)).
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01 à 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

- o Virginie Bedoret (médecin généraliste)
- o Liesje Eyckmans (médecin généraliste)
- o Pascale Grandjean (gynécologue) Vice-présidente
- o Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- o Michèle Leunen (gynécologue)
- o Jean Vandromme (gynécologue)

Représentants des organismes assureurs

- o Hélène Henry
- o Margot Van Geem

Représentants des pharmaciens

- o Pieter-Jan Verhulst
- o Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

- o Kristien Paridaens (infirmière)
- o Gauthier Wagneur (infirmier)

Représentants du public

- o Ilse De Vooght

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	3
i.2. GRADE.....	4
i.3. Aperçu des spécialités.....	5
i.4. Remarques préliminaires du jury	5
CONCLUSIONS	6
1. Introduction générale à la ménopause	6
1.1. <i>Comment définit-on la "ménopause" ?</i>	6
1.1.1. Ménopause naturelle.....	6
1.1.2. Ménopause induite.....	6
1.1.3. Ménopause prématurée et ménopause précoce	6
1.1.4. Préménopause	6
1.1.5. Postménopause	6
1.1.6. Périménopause	7
1.1.7. Transition ménopausique	7
1.2. <i>Comment le diagnostic est-il posé ?</i>	7
1.2.1. Sur le plan clinique.....	7
1.2.2. Examens endocriniens	7
1.2.2.1. FSH et estradiol	7
1.2.2.2. Tests thyroïdiens	8
1.2.2.3. Prolactine	8
1.2.2.4. Hormone de grossesse	8
1.3. <i>Quelles sont les manifestations cliniques possibles de la ménopause (différents types de symptômes ?) et quel est son profil épidémiologique ?</i>	8
1.4. <i>La différenciation entre la ménopause et les symptômes de la ménopause est-elle importante ? Quelle est la différence de durée entre la ménopause et les symptômes de la ménopause ?</i>	11
1.5. <i>Quelle est la meilleure façon de suivre la ménopause ?</i>	11
2. Traitements pharmacologiques	13
2.1. <i>Quels sont les différents schémas de traitement pharmacologique ?</i>	13
2.2. <i>Quelles sont les formes d'administration disponibles (avantages et inconvénients) ?</i>	15
2.3. <i>Quels sont leurs effets indésirables ?</i>	16
2.4. <i>Quelles sont les indications pour commencer un THM, chez les femmes avec ou sans symptômes ?</i>	17
2.5. <i>Quand et comment passer d'une contraception hormonale à un THM ?</i>	18
2.6. <i>Quand et comment peut-on/doit-on arrêter le THM ?</i>	18
2.7. <i>Conclusion</i>	19
3. Impact du THM sur le système locomoteur	20
3.1. <i>Ostéoporose</i>	20
3.2. <i>Sarcopénie</i>	21
3.3. <i>Arthralgies</i>	21
4. Impact du THM sur les maladies/symptômes neurologiques et psychologiques	22
5. Impact du THM sur les maladies cardiovasculaires	23
6. Impact du THM sur le risque de cancer	24
6.1. <i>Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes présentant des symptômes ?</i> .	24
6.2. <i>Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes ne présentant pas de symptômes ?</i>	24
6.3. <i>Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes présentant des facteurs de risque ?</i> 24	

6.3.1.	Cancer du sein.....	24
6.3.2.	Charge génétique familiale (BRCA1)	26
6.3.3.	Cancer ovarien	26
6.3.4.	Cancer de l'endomètre	26
6.3.5.	Cancer colorectal	26
6.3.6.	Autres cancers gastro-intestinaux	26
6.4.	<i>Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes ne présentant pas de facteurs de risque ?</i>	26
6.4.1.	Généralités.....	26
6.4.2.	Cancer du sein.....	27
6.4.3.	Cancer de l'endomètre	27
6.4.4.	En cas d'hystérectomie	27
6.4.5.	Cancer ovarien	28
6.4.6.	Le THM réduit le risque de cancer colorectal	28
6.4.7.	Cancer du poumon.....	28
6.4.8.	Cancer du col de l'utérus	28
6.4.9.	Lymphome non hodgkinien	28
6.5.	<i>Généralités</i>	28
7.	Populations à risques pour le THM.....	30
7.1.	<i>Quelles sont les populations à risque pour lesquelles on peut envisager de commencer le THM avec une prudence particulière ?</i>	30
7.2.	<i>Comment y faire face ?</i>	31
7.3.	<i>Risques relatifs et absolus de THM</i>	34
8.	Traitements non hormonaux	35
	CONCLUSION GÉNÉRALE	37
	BIBLIOGRAPHIE	40

Liste des abréviations

AIT	Accident ischémique transitoire
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AVC	Accident vasculaire cérébral
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEE	Estrogène conjugué équin
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
COC	Contraception orale combinée (combined oral contraceptive)
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DIU-LNG	Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel
E2	Estradiol
E3	Estriol
E4	Estetrol
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
FSH	Hormone folliculo-stimulante (follicle-stimulating hormone)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Gonadotrophine chorionique humaine
HTS	Hormonothérapie de substitution (= THM: Traitement hormonal de la ménopause)
IMC	Indice de masse corporelle (BMI : Body Mass Index)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
kg	Kilogramme
MC	Maladie coronarienne
m ²	Mètre carré
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
mL	Millilitre (10 ⁻³ L)
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKB	Neurokinine B
POP	Progestative only pill
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator (Modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques (MSRE))
SVM	Symptômes vasomoteurs
T4	Lévothyroxine
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TEV	Thromboembolie veineuse
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TSEC	Complexe Estrogénique Sélectif Tissulaire (Tissue selective estrogen complex)
TSH	Hormone thyroïdostimulante (Thyroid stimulating hormone)

Introduction

Le jeudi 30 mai 2024, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur la prise en charge de la ménopause.

La présente réunion de consensus est la 45^e de la série.

Ce thème a été proposé par les membres du CEM, qui se sont appuyés sur un certain nombre de controverses qui entourent le sujet dans la pratique clinique. La prise en charge de la ménopause concerne un grand nombre de femmes d'âges différents, et comprend une large gamme d'options thérapeutiques différentes. Les mesures d'accompagnement y occupent aussi une place très importante. L'importance de la question est également soulignée par le fait qu'un appel a également été lancé par le parlement fédéral, pour améliorer la compréhension de la ménopause, intensifier l'étude scientifique de la question et rationaliser l'approche. Toutes ces questions seront abordées en détail lors de cette réunion de consensus.

Une fois de plus, nous avons dû restreindre le nombre de sujets qui seront abordés lors de la réunion de consensus. Malgré cette limitation, nous sommes convaincus que tous les aspects importants, tant pharmacologiques que non pharmacologiques, seront suffisamment développés, et ce, pour tous les groupes d'âge. À cet égard, nous sommes heureux de pouvoir faire appel à des intervenants de haut vol. Enfin, je voudrais également remercier les experts qui ont participé au Comité d'organisation, en particulier pour les efforts déployés lors de la préparation de ce sujet complexe.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que des gynécologues mais aussi des neurologues, des gériatres, etc.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes peuvent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministre des Affaires Sociales.

Le [texte complet \(long\)](#) des conclusions, l'étude systématique de la littérature ([complet \(anglais\)](#), [résumé](#)), les [textes des experts](#) et la [méthodologie](#) peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce [texte complet](#) contient également les références de la littérature et/ou des experts.

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).



i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 30 mai 2024. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Avis d'expert/expert opinion

Certaines recommandations des Guides de pratique clinique sont basées sur des « avis d'experts/expert opinion ». Pour certains points ou recommandations dans le texte, les membres du jury se sont accordés pour suivre l'avis de l'expert sollicité pour la question. Dans ce cas, la recommandation est également suivie de la mention « avis d'expert/expert opinion ».

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



i.3. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

i.4. Remarques préliminaires du jury

THM – HTS

Le jury constate une évolution dans la terminologie utilisée. 'Hormonothérapie de substitution' (HTS) est de plus en plus remplacé par 'Traitement hormonal de la ménopause' (THM).

Le jury choisit d'utiliser le terme **THM**.

Oestradiol/estradiol (E2), oestriol/estriol (E3), oestrogènes/estrogènes

Le jury estime que les deux orthographe peuvent être utilisées correctement et opte pour l'utilisation d'**estradiol**, d'**estriol** et d'**estrogènes**.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 30 mai 2024, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.

1. Introduction générale à la ménopause

1.1. Comment définit-on la "ménopause" ?

1.1.1. Ménopause naturelle

L'absence de règles pendant 12 mois consécutifs en raison d'une perte d'activité folliculaire ovarienne sans cause pathologique ou physiologique. Le terme « ménopause » fait référence aux dernières règles. Le diagnostic est donc posé rétrospectivement, un an plus tard. L'âge moyen des dernières règles est de 51 ans.

1.1.2. Ménopause induite

Absence de règles due à l'ablation chirurgicale des deux ovaires ou à la destruction iatrogène de l'activité ovarienne (e.a. après une chimiothérapie ou une radiothérapie).

1.1.3. Ménopause prématurée et ménopause précoce

Une ménopause qui survient bien plus tôt que l'âge moyen de 51 ans. La ménopause avant l'âge de 40 ans est donc appelée ménopause prématurée. Cependant, l'expression « insuffisance ovarienne prématurée » est plus appropriée pour décrire la « perte » précoce de la fonction ovarienne. Elle survient chez +/- 1 % des femmes de moins de 40 ans et chez 0,1 % des femmes de moins de 30 ans. La ménopause qui survient entre 40 et 45 ans est appelée ménopause « précoce ».

1.1.4. Préménopause

La période de reproduction qui va de la ménarche aux dernières règles.

1.1.5. Postménopause

Période écoulée depuis les dernières règles ou depuis l'ablation chirurgicale des ovaires/l'arrêt iatrogène de l'activité ovarienne.



1.1.6. Périménopause

La période qui va de l'apparition des premiers changements cliniques, biologiques et endocrinologiques dans un cycle spontané jusqu'à un an après les dernières règles. Cette période se caractérise, entre autres, par l'apparition de règles irrégulières et l'apparition de symptômes vasomoteurs. Elle est suivie d'une ménopause spontanée.

1.1.7. Transition ménopausique

Période précédant les dernières règles, pendant laquelle le cycle menstruel devient de plus en plus irrégulier et les symptômes vasomoteurs ou autres symptômes climateriques deviennent plus fréquents. Cette période de transition est divisée en une transition « précoce » pendant laquelle le cycle est encore relativement régulier, mais plus court ou plus long qu'auparavant. Dans la période de transition « tardive », les cycles deviennent très irréguliers, avec des périodes d'aménorrhée souvent plus longues, suivies de règles abondantes ou persistantes. Ces périodes alternent avec des règles qui se succèdent rapidement. Le volume et le schéma des saignements varient considérablement d'un cycle à l'autre. (Rees 2022)

1.2. Comment le diagnostic est-il posé ?

1.2.1. Sur le plan clinique

Le diagnostic est avant tout posé cliniquement chez une femme en bonne santé (n'utilisant pas de contraception) âgée de plus de 45 ans et présentant :

- 1 an d'aménorrhée : « ménopause ».
- des règles irrégulières et d'éventuels troubles vasomoteurs : « périménopause ».
- après une hystérectomie ou avec un DIU-LNG et des symptômes vasomoteurs : « périménopause ou ménopause ».

1.2.2. Examens endocriniens

1.2.2.1. FSH et estradiol

Tester la FSH et l'estradiol uniquement chez :

- Les femmes < 45 ans présentant des symptômes vasomoteurs et des modifications du cycle menstruel ou ayant un DIU-LNG
- Les femmes < 40 ans : dosage au moins 2x avec un intervalle de 4-6 semaines

En cas de test de la FSH et de l'estradiol :

- Au moins 1 mois sans contraception
- Au moins 2 prises de sang à 4-6 semaines d'intervalle
- La FSH doit être > 40 UI/ml et l'estradiol doit être < 25 UI/ml → si ces valeurs se répètent, elles confirment la ménopause



1.2.2.2. Tests thyroïdiens

TSH et T4 : un dysfonctionnement de la thyroïde peut induire des symptômes qui ressemblent aux symptômes ménopausiques et provoquer des règles irrégulières.²

1.2.2.3. Prolactine

Indication d'investigation :

- Symptômes pertinents : entre autres, une galactorrhée bilatérale
- Femmes < 45 ans présentant des modifications du cycle menstruel

1.2.2.4. Hormone de grossesse

HCG (gonadotrophine chorionique humaine).

1.3. Quelles sont les manifestations cliniques possibles de la ménopause (différents types de symptômes ?) et quel est son profil épidémiologique ?

Le jury retient surtout les points suivants de l'exposé de l'expert sur les manifestations cliniques possibles et le schéma épidémiologique :

1. Symptômes vasomoteurs : bouffées de chaleur et sueurs nocturnes (Gold 2006)
2. Variation d'humeur et dépression : La périménopause et la ménopause précoce sont des périodes où les femmes sont plus vulnérables aux symptômes dépressifs et à l'apparition d'une dépression clinique. (risque 2 à 5 fois plus élevé).
3. Troubles du sommeil : Un symptôme fréquemment rapporté pendant la transition périménopausique. Difficultés à s'endormir, et surtout, réveils plus fréquents (15%).
4. Problèmes de concentration, de mémoire et brouillard cérébral : Environ 60 % des femmes d'âge moyen signalent des problèmes de mémoire pendant la période de transition.
5. Céphalée et migraine : Elles sont plus fréquentes et/ou s'aggravent souvent pendant la périménopause. Après le début de la ménopause naturelle, les migraines « hormonales » s'atténuent progressivement. (El Khoudary 2019, MacGregor 2020)
6. Prise de poids et modification de la répartition de la graisse.

² Le jury souhaite également faire référence aux recommandations fortes émanant de la réunion de consensus "La prise en charge de l'hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes" dd 24/11/2022

https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_court_20221124.pdf, où l'on peut lire:

Le jury propose de suivre la recommandation de NICE 2019, à savoir mesurer la TSH seule, puis en cas d'observation d'une valeur élevée, de doser la T4 libre dans le même échantillon. En cas de valeur abaissée du taux de TSH, il convient de d'ajouter sur le prélèvement le taux de T4 libre et de T3 libre à la recherche d'une hypothyroïdie d'origine centrale ou d'une hyperthyroïdie (Forte recommandation).

La T4 libre doit être dosée d'emblée en cas de suspicion d'hypothyroïdie d'origine centrale. (Avis d'expert, forte recommandation)

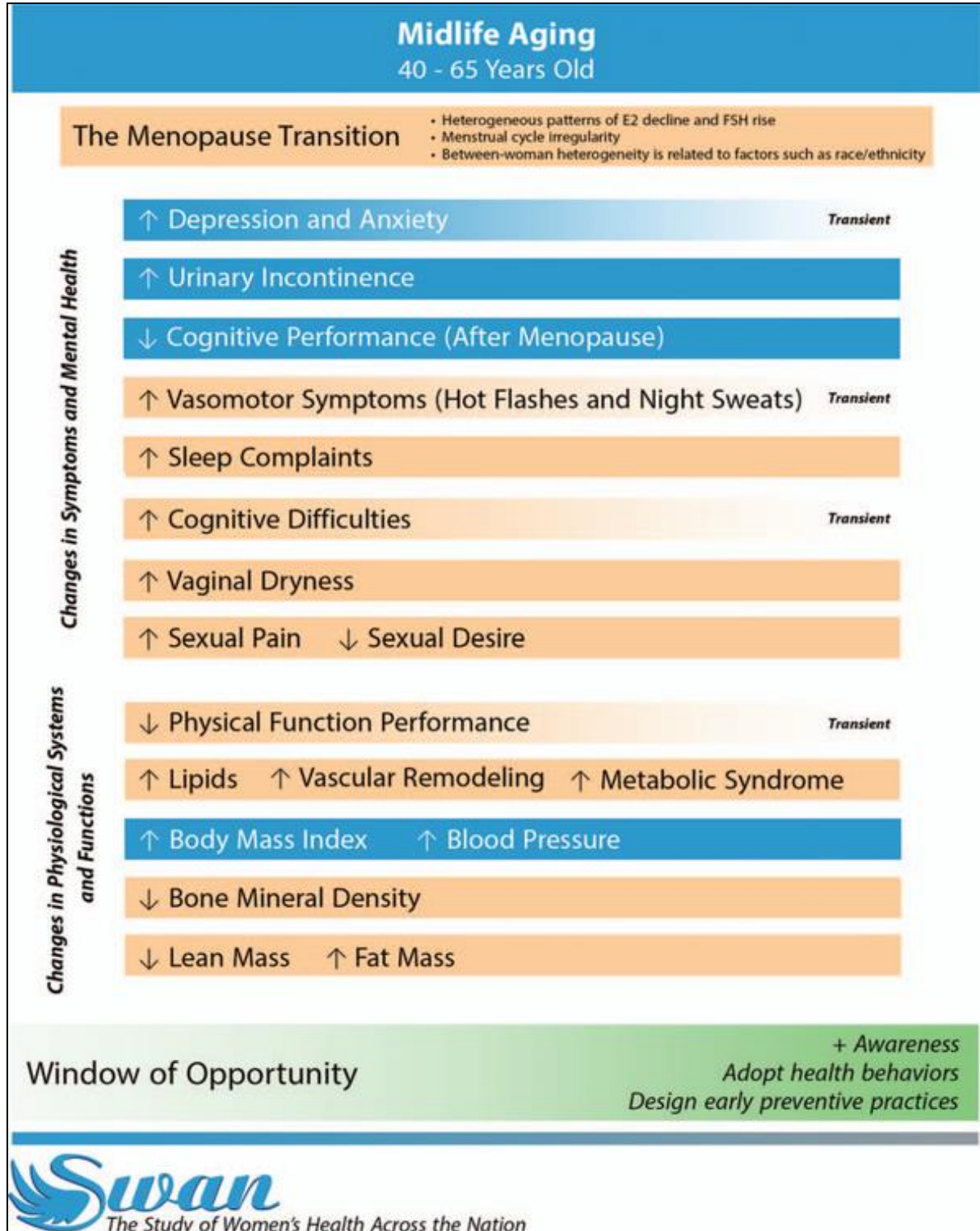


7. Symptômes musculosquelettiques : douleurs musculaires et articulaires. Autour de la période de la ménopause, jusqu'à 50 % des femmes mentionnent des douleurs musculosquelettiques. C'est le symptôme prédominant chez +/- 20 % des femmes en ménopause.
8. Symptômes génito-urinaires : Le syndrome génito-urinaire de la ménopause regroupe des symptômes associés aux effets de la carence en estrogènes au niveau des lèvres, du vagin, de l'urètre, de la vessie, des muscles du plancher pelvien, des ligaments et des fascias. (El Khoudary 2019)
 - 8.1. L'atrophie vulvo-vaginale concerne 50 à 65 % des femmes ménopausées.
 - 8.2. Troubles urinaires :
 - L'incontinence urinaire est un symptôme fréquemment rapporté chez les femmes d'âge moyen, mais malgré une corrélation, aucune association claire ne peut être observée avec la ménopause ou la baisse des taux d'estradiol. (68%).
 - 'syndrome de la vessie hyperactive' (~5 % au milieu de la vie et ~20 % après l'âge de 65 ans). Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour prouver un lien entre la carence en estrogènes et l'hyperactivité vésicale après la ménopause. (Russo 2021)
 - Les infections urinaires récurrentes (15 à 20 % des femmes âgées de 70 à 75 ans présentent une bactériurie).
9. Manifestations infracliniques liées à la transition ménopausique (pas à l'âge): (Thurston 2011, Rees 2022)
 - 9.1. Plusieurs paramètres lipidiques augmentent au cours de la transition ménopausique tardive.
 - 9.2. Augmentation de l'incidence du syndrome métabolique
 - 9.3. Diminution de la santé vasculaire
 - 9.4. La perte de densité minérale osseuse commence quelques années avant les dernières règles



La figure 1, présentée par l'expert, donne une bonne vue d'ensemble de ces manifestations cliniques de la ménopause :

Figure 1. SWAN : symptômes pendant la ménopause et la périménopause (El Khoudary 2019)





1.4. La différenciation entre la ménopause et les symptômes de la ménopause est-elle importante ? Quelle est la différence de durée entre la ménopause et les symptômes de la ménopause ?

Le jury est d'accord avec l'expert.

La ménopause est le « moment » des dernières règles. Elle marque l'arrêt définitif de la fonction ovarienne et le passage d'une phase reproductive à une phase non reproductive de la vie. Le stock d'ovules est complètement épuisé, ce qui signifie que les hormones, œstrogènes et progestérone, ne sont plus produites. Les niveaux de testostérone chutent également.

La ménopause et la périménopause marquent une phase critique caractérisée par des changements notables dans les cycles hormonaux et menstruels ainsi que par des symptômes physiologiques et psychosociaux. Il s'agit d'une étape importante pour l'état de santé des femmes. Les « symptômes » associés commencent souvent dès la phase de la ménopause et chez certaines femmes ils peuvent persister jusqu'à tard dans la postménopause. L'apparition précoce et fréquente de symptômes vasomoteurs pendant la période de transition ainsi que leur persistance après la ménopause sont associées à un impact négatif sur la santé cardiovasculaire. (Thurston 2011) Les effets des changements hormonaux sur l'organisme, combinés au vieillissement, sont souvent permanents et cumulatifs. Les effets négatifs sur les marqueurs de la santé cardiovasculaire (lipides, remodelage vasculaire et composition de la graisse corporelle), le remodelage osseux et la dysfonction sexuelle sont une conséquence directe de la transition. D'autres effets sont plutôt temporaires et surtout présents pendant la phase de transition et la première phase de la postménopause, notamment les effets sur l'humeur, le sommeil, les difficultés cognitives et les douleurs articulaires. Cette étape de la vie est l'occasion d'informer les femmes sur l'impact de cette période sur leur corps et de l'importance d'adopter un mode de vie sain ainsi que des stratégies préventives.

1.5. Quelle est la meilleure façon de suivre la ménopause ?

Le jury estime que les points suivants sont utiles dans le suivi de la ménopause :

1. La ménopause est le moment idéal pour donner des conseils sur la prévention des maladies chroniques et des symptômes à ce stade de la vie. (El Khoudary 2020)
2. Les conseils en matière de style de vie constituent une pierre angulaire de la politique liée à la ménopause.
 - Viser un poids de santé.
 - Avoir une alimentation équilibrée et saine, en mettant l'accent sur :
 - Un apport adéquat en calcium
 - Un apport adéquat en vitamine D
 - Arrêter le tabagisme
 - Limiter la consommation d'alcool
 - Bouger suffisamment



3. Approche individuelle et holistique : constitution d'un dossier individuel avec
 - Une anamnèse des symptômes et l'âge
 - Les facteurs de risque cardiovasculaire, de thrombose, d'ostéoporose, de cancer du sein, ainsi que les éventuelles contre-indications à tout traitement hormonal ou non hormonal.
 - Un examen physique en fonction des symptômes et dans le cadre de la prévention. L'enregistrement de la tension artérielle, du poids, de la taille, de l'IMC et de la circonférence abdominale.
 - La prise de sang dans le contexte des paramètres de risque cardiovasculaire
 - Mammographie à jour et note du type de tissu de la glande mammaire
 - Ostéodensitométrie ?
 - En Belgique, la mesure de la densité osseuse standard n'est remboursée qu'à partir de 65 ans.
 - Recommander un dépistage plus précoce à partir de 50 ans (ou plus tôt en cas de ménopause précoce) en fonction des facteurs de risque.
4. Elaboration d'un plan de traitement individuel, en concertation avec la patiente, en tenant compte du rapport risques/bénéfices.
5. Évaluation du traitement instauré après 3 mois. Éventuelle adaptation du traitement. Suivi régulier de la satisfaction thérapeutique.
6. Suivi annuel par le médecin traitant.
7. Suivi des mammographies.
8. Suivi de l'ostéodensitométrie.
9. Une collaboration multidisciplinaire et un renvoi peuvent s'avérer nécessaires.



2. Traitements pharmacologiques

2.1. Quels sont les différents schémas de traitement pharmacologique ?

Le THM est la solution la plus utilisée et la plus efficace pour pallier aux plaintes liées à la ménopause. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Il existe différents schémas pour le THM systémique, qui sont soit combiné (continu ou discontinu), soit séquentiel (continu ou discontinu).

La figure 2 donne un aperçu des différents schémas.

Figure 2. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu)

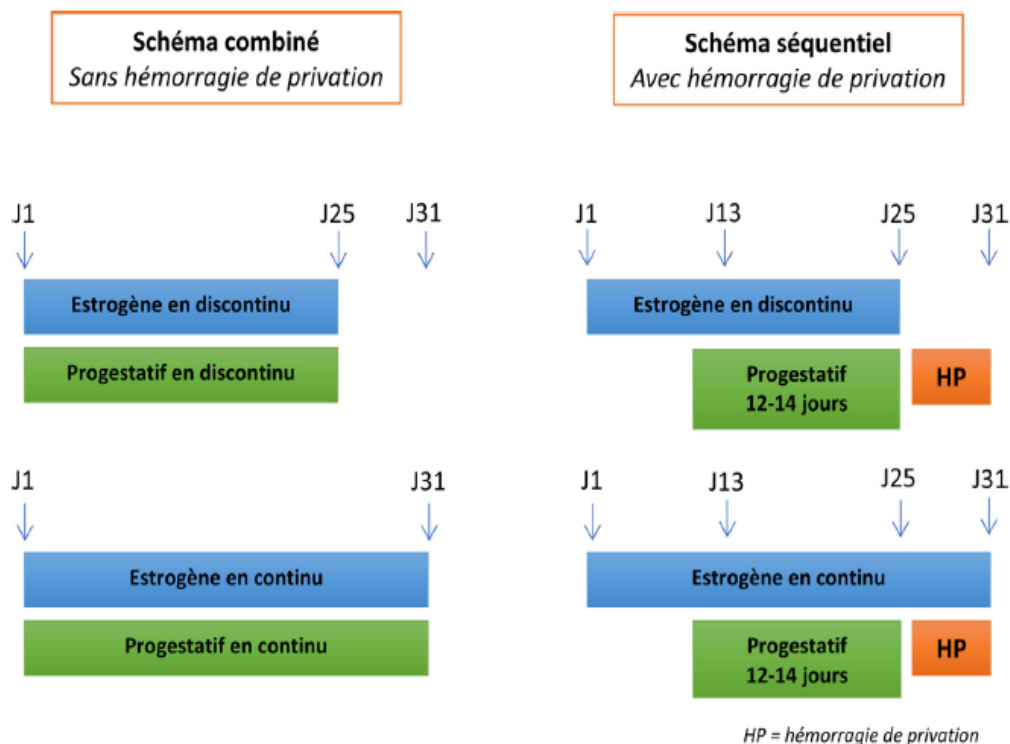


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

La période d'arrêt est fixe dans les spécialités orales disponibles, mais est laissée à la discrétion du prescripteur (entre 4 et 7 jours) lors de l'utilisation de formes transdermiques. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le jury estime que le schéma de traitement ci-dessous, présenté par un expert et montrant plusieurs situations, est clair et pratique.

Pour trouver les préparations, les marques et les types de préparations actuellement disponibles en Belgique, le jury renvoie au CBIP (www.cbip.be).



Tableau 1. Schéma de traitement (Brood-van Zanten 2020)

Périménopause ou postménopause	Schéma hormonal	Traitement (par défaut)	
Périménopause avec cycle irrégulier	Contraception hormonale	Estrogènes - Estradiol transdermique 50 µg - Estradiol spray 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % 1-2 doses, 1x/jour - Estradiol comprimés 1-2 mg, 1x/jour	Progestatifs DIU-LNG
		Combiné - Valérate d'estradiol 1-3 mg/diénogest 2-3 mg - Estradiol 1,5 mg/acétate de nomégestrol 2,5 mg - Estérol 14,2 mg/drospirénone 3 mg	
Périménopause, aménorrhée, pas de besoin de contraception hormonale	THM séquentiel	Estrogènes - Estradiol transdermique 50 µg dispositif transdermique, ½ ou un entier, 2x/semaine - Estradiol spray 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % 1-2 doses, 1x/jour - Estradiol comprimés 1-2 mg, 1x/jour	Progestatifs <ul style="list-style-type: none"> • Dydrogestérone 10 mg 1 par jour pendant 14 jours • Progestérone 200 mg 1 par jour pendant 14 jours (le soir)
		Combiné - Estradiol/dydrogestérone 1-2/10 - Estradiol/NETA	
Postménopause, si la durée de traitement est plus longue et que le traitement se déroule sans saignement	THM continu	Estrogènes - Estradiol transdermique 50 µg dispositif transdermique, ½ ou un entier, 2x/semaine - Estradiol spray 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % 1-2 doses, 1x/jour - Estradiol comprimés 1 mg, 1x/jour	Progestatifs <ul style="list-style-type: none"> • Dydrogestérone 10 mg 1 par jour • Progestérone 100 mg 1 par jour (le soir)
		Combiné Estradiol/dydrogestérone 0,5/2,5 ou 1/5 Tibolone - Tibolone 2,5 mg TSEC - CEE 0,45 mg/bazédoxifène 20 mg	
Périménopause ou postménopause après une hystérectomie	Monothérapie par estradiol	Estrogènes - Estradiol 50 µg, dispositif transdermique, ½ ou un entier, 2x/semaine - Estradiol spray 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % 1-2 doses, 1x/jour - Valérate d'estradiol 1 mg	
Postménopause en cas d'atrophie urogénitale	Estrogènes vaginaux	Estrogènes - Estriol ovule 0,5 mg ou crème 1 mg/g 2x/semaine - Estriol gel 0,05 mg/g 2x/semaine	
		- Estradiol 10 µg 2x/semaine	



2.2. Quelles sont les formes d'administration disponibles (avantages et inconvénients) ?

Les formes d'administration disponibles sont les suivantes :

- Préparations orales (comprimés)
- Préparations à usage local à appliquer sur la peau (transdermiques)
 - o Crème/gel
 - o Dispositif transdermique
 - o Spray
- Préparations vaginales à usage local :
 - o Comprimé vaginal
 - o Ovules vaginaux
 - o Crème vaginale
 - o Gel vaginal
- Application intra-utérine
 - o Stérilet

Le jury constate que le nombre d'études portant sur l'**efficacité** des différentes formes d'administration est très limité et que ces études sont par ailleurs de faible qualité méthodologique.

Les **estrogènes** oraux et transdermiques se sont avérés tout aussi efficaces chez les femmes ménopausées pour traiter les bouffées de chaleur, la qualité de vie, le bien-être mental et la fonction sexuelle. (*GRADE C*)

Le jury recommande de privilégier le 17 β -estradiol ou le valérate d'estradiol en combinaison avec la progestérone ou la dydrogestérone. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*) Chez les femmes hystérectomisées (à l'exception pour des raisons d'endométriose), aucune progestérone ni progestatif n'est recommandé. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*) L'impact métabolique et le risque de thrombo-embolie veineuse du 17 β -estradiol et du valérate d'estradiol administrés par voie orale sont inférieurs à ceux des CEE. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Le jury estime que l'estradiol administré par voie transdermique présente un profil de sécurité légèrement plus favorable que l'estradiol administré par voie orale, et qu'il est donc préférable. (*Avis d'expert/expert opinion, faible recommandation*) De plus, la forme transdermique offre un peu plus de flexibilité en termes de dosage.

Le tibolone est administré en continu pendant la postménopause, mais il ne s'agit pas d'un traitement de premier choix en raison de son profil de risque cardiovasculaire moins favorable que celui du THM ainsi que du risque de cancer du sein.

L'association CEE + bazédofifène (SERM) est une option thérapeutique plus récente qui présente un meilleur profil de risque pour les femmes qui ne tolèrent pas les progestatifs ou qui les tolèrent moins bien.

Un traitement vaginal local à base d'estrogènes est appliqué comme traitement d'entretien 2 fois par semaine. Pendant la phase de démarrage, le traitement est administré quotidiennement pendant 2 à 3 semaines.



La DHEA par voie locale a été reconnue comme efficace dans le syndrome génito-urinaire lié à la ménopause. Il est recommandé de prendre de la prastérone quotidiennement. Toutefois, pour améliorer l'observance thérapeutique, il y est fait recours moins souvent dans la pratique, et la fréquence est ajustée en fonction des besoins de la patiente.

Certaines formes d'administration vaginales peuvent causer des pertes vaginales désagréables, impactant ainsi négativement l'adhésion thérapeutique.

L'avantage du stérilet hormonal est qu'il permet d'assurer la contraception ainsi qu'une protection endométriale pendant la période de la périménopause.

En ce qui concerne les **risques**, la littérature et l'expert soulignent tous deux les avantages de l'estradiol transdermique par rapport à l'administration orale.

- L'administration transdermique d'estradiol n'augmente pas le risque veineux (FR 2021, AWMF 2020).
- L'administration transdermique évite l'effet de premier passage hépatique, de sorte que l'estrogène n'a pas besoin de d'abord passer par le foie, où il peut activer la cascade de coagulation. Ceci est confirmé par des études de laboratoire, qui montrent que les estrogènes transdermiques n'ont aucun effet sur la thrombine, la cascade de coagulation et les marqueurs de l'inflammation.
- Dans des études observationnelles, le risque de thrombose veineuse était plus élevé avec l'hormonothérapie orale qu'avec l'hormonothérapie non orale chez les femmes postménopausées qui ne souffraient pas de pathologies susceptibles d'augmenter le risque de thromboembolie veineuse (TEV). (Rovinski 2018)

Le choix de la forme d'administration dépend du profil de risque de la patiente, des résultats escomptés, mais surtout de la préférence personnelle de la patiente en vue d'une observance optimale.

2.3. Quels sont leurs effets indésirables ?

Les effets indésirables courants du THM sont les suivants : saignements irréguliers (au cours des 3 premiers mois), maux de tête, troubles gastro-intestinaux, seins douloureux et tendus.

En cas de surdosage, on observe principalement une mastalgie, une rétention hydrique et une prise de poids.

En cas de sous-dosage, les symptômes de la ménopause persistent.

Les effets indésirables sont similaires en cas d'administration **orale** ou **transdermique**. Les démangeaisons et les éruptions cutanées au site d'administration sont toutefois plus fréquentes après une administration transdermique.

Selon les guides de pratique (FR 2021), les saignements irréguliers sont l'une des principales causes de mauvaise observance thérapeutique. Selon l'expert, une mauvaise observance thérapeutique de l'hormonothérapie (THM) est plutôt la conséquence d'une intolérance à la progestérone/aux progestatifs, avec des effets indésirables androgéniques tels que l'acné et une pilosité excessive (en particulier avec les progestatifs dérivés de la testostérone tels que la noréthistérone ou le lévonorgestrel), des sautes d'humeur et une rétention hydrique (en raison de l'action sur les récepteurs de l'aldostérone).



Si les saignements persistent pendant plus de 6 mois après le démarrage du THM ou le changement de THM, il est recommandé de passer un examen médical.

2.4. Quelles sont les indications pour commencer un THM, chez les femmes avec ou sans symptômes ?

Aussi bien les guides de pratique que l'expert affirment que le démarrage du THM est indiqué en cas de symptômes « typiques » liés à la ménopause qui affectent négativement la qualité de vie, à savoir les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et perturbations du repos nocturne) et les symptômes urogénitaux. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Pour traiter l'incontinence urinaire, une vessie hyperactive ou une cystite récidivante, l'estrogénothérapie (associée à un entraînement des muscles du plancher pelvien) est préférée au THM systémique, qui ne présente pas d'effet local suffisant et utilise de faibles doses.

Les lubrifiants et les crèmes hydratantes ont également leur place dans le traitement symptomatique des troubles génito-urinaires afin d'améliorer le confort de la patiente.

En ce qui concerne les effets du THM sur d'autres symptômes plus complexes qui peuvent également être liés à la ménopause, tels que la dépression, l'incidence sur les fonctions cognitives, le brouillard cérébral, le fonctionnement au travail, les douleurs articulaires, la sexualité..., l'univocité est moindre. Ces symptômes sont généralement multifactoriels et influencés par des facteurs hormonaux, psychiques, sociaux et sociétaux, la présence de facteurs de risque et l'activité physique ou son absence.

Le THM améliorerait la qualité de vie et le bien-être psychologique, mais la plupart des études sont de faible qualité méthodologique, ce qui rend la force probante faible à modérée.

L'expert préconise de reconnaître le brouillard cérébral, les troubles cognitifs et l'altération des performances professionnelles comme des affections liées à la ménopause. Les femmes ayant des antécédents de dépression sont également susceptibles de rechuter pendant la période de (péri)ménopause. En pareil cas de figure, le THM peut avoir sa place dans le traitement, par exemple pour réduire la durée du traitement par antidépresseurs. *(Avis d'expert/expert opinion)*

Le THM n'est pas recommandé en cas de troubles de l'humeur, ni en cas de morosité liée à l'état ménopausique. *(Avis d'expert/expert opinion, faible recommandation)*

Chez les femmes asymptomatiques, le démarrage d'un THM n'est pas recommandé, sauf chez les femmes présentant une ménopause prématurée (< 45 ans) ou une IOP (< 40 ans). Chez celles-ci, un THM est conseillé jusqu'à l'âge où la ménopause commence habituellement (jusqu'à l'âge de 51 ans environ). *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Dans ce contexte, la dose dépend de la symptomatologie.

Le THM réduit de manière significative le risque d'ostéoporose et/ou de fractures associées. Cet effet ne dépend pas de la durée d'utilisation (il est déjà observable après < 1 an d'utilisation) et de l'âge de début du traitement. Le THM peut donc être envisagé chez les femmes présentant un risque accru de fracture (la valeur limitée suggérée pour l'intervention est un score T inférieur à -2) entre 50 et 60 ans ou dans les 10 ans suivant l'apparition de la ménopause. *(GRADE A, recommandation forte)*



En outre, le recours au THM pour la prévention primaire des maladies chroniques chez les femmes postménopausées ne présentant pas de symptômes est déconseillé. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Le jury estime donc qu'avant de démarrer un THM, chaque situation doit être évaluée individuellement en pesant le pour et le contre et en se concentrant non seulement sur les symptômes, mais aussi sur la qualité de vie globale. D'autres options thérapeutiques telles que les adaptations du style de vie (régime alimentaire, mouvement, arrêt tabagique...), la psychothérapie/TCC, l'hypnose et d'autres options médicamenteuses doivent également être envisagées dans ce cadre. Le processus de prise de décision partagée (*shared decision making*) est important pour répondre à la situation individuelle de la femme ainsi que pour promouvoir l'observance thérapeutique. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

2.5. Quand et comment passer d'une contraception hormonale à un THM ?

Une contraception hormonale orale peut être fournie jusqu'à la ménopause, ce qui permet également de prendre en charge les symptômes liés à la ménopause. L'utilisation d'une contraception hormonale orale après l'âge de 51 ans est déconseillée en raison du risque accru d'effets indésirables.

À partir de l'âge de 40-45 ans, il est recommandé de passer de la contraception orale traditionnelle (à base d'éthinylestradiol) à des solutions alternatives (préparations à base d'estradiol ou d'estérol, pilule progestative seule [POP] ou stérilet [hormonal]). (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Chez les femmes périménopausées qui ont un stérilet hormonal et qui développent des symptômes vasomoteurs, la NHG 2022 indique que l'estradiol transdermique ou oral peut être associé.

Le THM est également mis en place chez les femmes qui prenaient auparavant un moyen de contraception, en fonction des symptômes présents. À ce sujet, voir la question 2.3.4. Indications.

2.6. Quand et comment peut-on/doit-on arrêter le THM ?

Il n'y a pas de preuves scientifiques par rapport à l'arrêt du THM à un moment donné, ni après une durée spécifique de traitement, ni à partir d'un certain âge.

La dose et la durée dépendent de la gravité des symptômes et de l'âge de la patiente. Une limite de l'apport ne doit pas être imposée, car il s'agit d'une approche/d'un traitement individualisé(e).

Rien ne prouve qu'un arrêt progressif soit préférable à un arrêt immédiat du traitement.

Lorsque le THM est arrêté, la patiente doit être informée de la probabilité que les symptômes vasomoteurs reviennent et que la reprise du THM peut être une option. (*Recommandation forte*)



2.7. Conclusion

L'approche doit être individuelle dans la prise en charge de la ménopause. Une attention particulière doit être prise pour les conseils concernant le style de vie incluant les mesures diététiques et l'activité physique.

Chez les femmes de moins de 60 ans et ayant moins de 10 ans depuis l'installation de leur ménopause, sans contre-indication, le rapport risque/bénéfice est favorable à l'instauration d'un THM dans le cadre de bouffées de chaleur invalidantes (*GRADE A*) ou dans la prévention de la perte osseuse ou ostéoporose pour les patientes à haut risque (*Avis d'expert/expert opinion*).

Les patientes âgées de plus de 60 ans ou dont la ménopause remonte à plus de 10 ans ont une balance risque/bénéfice moins favorable car le risque absolu au niveau des maladies coronariennes, des accidents vasculaires et de cancer du sein est plus élevé.

Une réévaluation annuelle est recommandée.



3. Impact du THM sur le système locomoteur

3.1. Ostéoporose

Le jury se joint aux constatations et recommandations suivantes :

NICE up2019 recommande de prodiguer des conseils de prévention aux femmes, d'expliquer le risque de fracture. Le risque d'ostéoporose varie d'une femme à l'autre et est influencé par des mesures d'hygiène de vie. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

La littérature scientifique confirme l'effet positif du THM sur l'ostéoporose, indépendamment de l'âge, de la durée du traitement THM et de l'âge du début de prise.

Quels que soient les types de traitements (estrogènes seuls, estrogène+progestérone, tibolone, traitement séquentiel) cet effet positif est maintenu tout le long de la prise de THM mais s'arrête à l'arrêt du traitement.

Les recommandations françaises FR 2021 recommandent un traitement contre l'ostéoporose dès le début de la ménopause en première intention chez les femmes à risque fracturaire accru, à savoir un T-score inférieur à -2. *(GRADE A, recommandation forte)*

Le jury conclut que

S'il y a absence de symptômes vasomoteurs, la prévention ou la prise en charge de l'ostéoporose n'est pas une indication de traitement hormonal substitutif sauf chez les femmes à haut risque d'ostéoporose. *(GRADE A, recommandation forte)*

Il est déconseillé de commencer le THM pour traiter l'ostéoporose chez les femmes au-delà de 65 ans, étant donné le risque d'AVC. D'autres traitements plus appropriés sont disponibles *(GRADE A, recommandation forte)*.

Entre 50 et 60 ans ou dans les dix ans qui suivent la ménopause, le traitement THM peut être envisagé chez les patientes qui présentent une ostéopénie ou une ostéoporose et est indiqué chez les patientes qui se plaignent de troubles vasomoteurs.

En cas de ménopause précoce (40-45 ans) et IOP (<40 ans), le THM est indiqué pour faire bénéficier ces patientes d'une protection osseuse. Ce traitement préventif est maintenu au moins jusqu'à 51 ans, âge auquel on revoit le rapport bénéfice-risque. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Depuis le 1er août 2010, l'Inami prévoit un remboursement de l'ostéodensitométrie aux patients présentant des facteurs de risque particuliers.

1. Groupe 1 : femmes de plus de 65 ans ayant des antécédents familiaux d'ostéoporose à savoir une fracture de la hanche chez un membre de la famille au 1er ou au 2ème degré.

2. Groupe 2 : quel que soit l'âge ou le sexe si au moins un des facteurs suivants est présent :

- Fracture low impact non oncologique de la colonne ;
- Antécédents de fracture low impact périphérique à l'exclusion d'une fracture au niveau des doigts, des orteils, du crâne, de la face ou de la colonne vertébrale cervicale ;
- Patients présentant une corticothérapie prescrite de plus de 3 mois consécutive à un équivalent de >75 mg prednisolone/jour ;



- Patients oncologiques sous thérapie anti-hormonale ou en ménopause à la suite d'une thérapie oncologique ;
- Patients atteints au moins d'une des affections à risque suivantes :
 - 1° arthrite rhumatoïde ;
 - 2° hyperthyroïdie évolutive non traitée ;
 - 3° hyperprolactinémie ;
 - 4° hypogonadisme de longue durée (y compris orchidectomie thérapeutique ou traitement de longue durée par " gonadotrophine-releasing-hormone" (GnRH) analogue) ;
 - 5° hypercalciurie rénale ;
 - 6° hyperparathyroïdie primaire ;
 - 7° osteogenesis imperfecta ;
 - 8° Maladie/Syndrome de Cushing ;
 - 9° anorexia nervosa avec Body mass Index <19kg/m²;
 - 10° ménopause précoce "45 ans"

L'examen peut être renouvelé après 5 ans, selon les mêmes règles d'application.

Le jury estime qu'une densimétrie osseuse devrait être réalisée vers l'âge de l'apparition de la ménopause ou en fonction du calcul du Frax score. (<https://www.fraxplus.org/calculation-tool/>)

Le jury propose également de refaire une ostéodensitométrie après deux ans de traitement en cas d'ostéopénie ou ostéoporose existante.

Il est recommandé d'utiliser du calcium et de la vitamine D³ et de pratiquer une activité physique de type cardiovasculaire et de renforcement musculaire régulière bien avant la ménopause. Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose, le jury estime qu'il faut insister sur l'augmentation de l'activité sportive à cette période de la vie.

3.2. Sarcopénie

La prévention de la sarcopénie n'est pas une indication pour le traitement par THM.

3.3. Arthralgies

Le groupe bibliographique n'a pas commenté l'effet du THM sur les arthralgies. Le jury suit l'expert et conclut que le THM peut aider dans les arthralgies liées à la ménopause. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation faible*)

³ Le jury se réfère à la réunion de consensus du 28 mai 2015 : L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D. Le rapport du jury est disponible [ici](#). (1.1.2.3. Question 6 : Quelles sont les doses de suppléments de vitamine D à recommander pour la prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité ? Et 1.2.1. Question 7 : Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément à l'administration de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?)



4. Impact du THM sur les maladies/symptômes neurologiques et psychologiques

Il n'y a pas de preuve probante que le THM diminue le risque de démence, même s'il est introduit dans les dix premières années après la ménopause.

Les guidelines NICE et AWMF 2020 recommandent d'informer les femmes du manque de preuve d'impact.

Le THM est contre-indiqué en cas de démence avérée.

Les guidelines FR 2021 déconseillent d'introduire le THM dans le seul but de prévenir la maladie d'Alzheimer ou un déclin cognitif.

Le jury se joint à ces différentes recommandations. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Cependant, le jury note un manque d'études récentes qui font la distinction entre les différentes démences et qui étudient une population autour de l'âge de la ménopause.

Le jury estime nécessaire que des études soient menées sur l'impact potentiel du THM sur les différentes démences.

Les oestrogènes pourraient avoir un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs durant la période de périménopause et ménopause (*Avis d'expert/expert opinion*). Le THM n'est toutefois pas recommandé en cas de troubles de l'humeur, ni en cas de morosité liée à l'état ménopausique. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation faible*)



5. Impact du THM sur les maladies cardiovasculaires

Le risque cardiovasculaire de base varie fortement en fonction du profil de la patiente. Tous les guides de pratique recommandent fortement un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (alcool, tabac, cholestérol, diabète, surpoids ou obésité, hypertension artérielle et sédentarité) avant de débuter un traitement.

Toutes les femmes ménopausées sont à risques de pathologies cardiovasculaires.

La ménopause précoce, avant l'âge de 45 ans, a un risque de plus de 50% de maladie coronarienne, de mortalité cardiovasculaire précoce, et de mortalité en comparaison avec les femmes ayant leur ménopause après 50 ans (*Avis d'expert/expert opinion*).

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) non traitée est accompagnée d'une espérance de vie diminuée, liée aux facteurs cardiovasculaires (*GRADE C*).

Le risque cardiovasculaire augmente chez toutes les femmes. Ce risque augmente en fonction de l'intensité des symptômes vasomoteurs (risque plus élevé chez les super flushers et les young flushers).

S'il est introduit dans les dix après l'âge de la ménopause et/ou avant 60 ans, le THM a un effet cardio-protecteur (*GRADE B*), en privilégiant la prise des oestrogènes par voie transdermique et/ou à faible dose.

Il n'y a pas d'indication pour commencer le THM pour la prévention des événements cardiovasculaires, sauf en cas d'insuffisance ovarienne prématurée (avant 40 ans) et lors de la ménopause précoce avant 45 ans.

Chez les patientes avec des facteurs de risques cardio vasculaires importants il faut envisager dans un premier temps des traitements non hormonaux. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*) Un THM ne sera pas prescrit chez des patientes présentant un risque d'AVC (antécédents d'infarctus ou hypertension artérielle non contrôlée ou fibrillation auriculaire. (*GRADE C, recommandation forte*)

Chez les femmes entre 50 et 60 ans, sans facteurs de risques cardiovasculaires préexistants, la prescription du THM peut être envisagé étant donné le faible risque relatif d'AVC. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Par ailleurs, optimiser une hygiène de vie saine avec une consommation modérée d'alcool, et une activité physique régulière et l'absence de toxiques (tabac e.a.) améliorent tous les effets néfastes de la ménopause, y compris les bouffées de chaleur.

Concernant les évènements thrombo-emboliques :

Le THM peut être envisagé entre 50 et 60 ans et le traitement n'augmente le risque thrombo-embolique que la première année.

Les estrogènes par voie transdermiques, au contraire des formes orales, ont un effet presque neutre sur la thromboembolie, même chez les femmes présentant un risque élevé préexistant (obésité, antécédent personnel thrombotique, mutation facteur V, mutation du gène prothrombine). (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Les progestatifs à privilégier sont la progestérone micronisée ou la dydrogestérone car ils n'augmentent pas ou que très légèrement le risque thrombo-embolique.



6. Impact du THM sur le risque de cancer

6.1. Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes présentant des symptômes ?

La réponse à cette question dépend des facteurs de risque.

6.2. Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes ne présentant pas de symptômes ?

Les femmes qui ne présentent pas de symptômes n'ont pas d'indication pour démarrer un THM, sauf en cas d'IOP (< 40) ou de ménopause prématurée (< 45). Dans ce groupe de femmes, le risque de cancer ne l'emporte généralement pas sur le risque de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose, de sorte que le démarrage d'un THM est toujours recommandé.

6.3. Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes présentant des facteurs de risque ?

6.3.1. Cancer du sein

Il existe un lien évident entre le cancer du sein lobulaire et le THM. (*GRADE C*)

Le risque de rechute est accru par le THM, ce qui fait qu'en cas d'antécédents de cancer du sein, il est recommandé de ne pas démarrer de THM. En cas de symptômes graves et après avoir essayé d'autres options que le THM (par ex. ISRS, oxybutinine, antagoniste du NK3R), il est tout de même possible d'envisager le démarrage d'un THM sur une base individuelle.

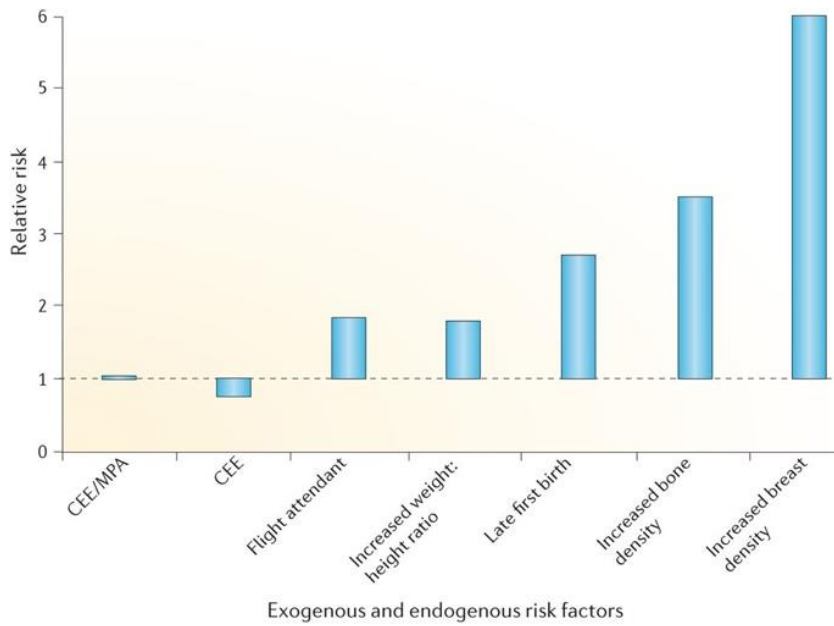
En cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, les données sont insuffisantes pour affirmer que les risques sont accrus.

La figure 3 montre que le THM constitue l'un des facteurs de risque du cancer du sein, mais pas le seul. Il existe des facteurs de risque plus importants pour le cancer du sein, comme l'obésité, l'alcool, le tabagisme, etc.

La figure 4 montre l'augmentation du risque en fonction de l'IMC.



Figure 3. Risque relatif de cancer du sein



Nature Reviews | Endocrinology

Risque relatif lié à l'utilisation d'un THM avec estrogènes seuls (CEE) et avec des estrogènes combinés et de la progestérone (CEE/MPA). Figure reprise de « Lobo R. 2016 - Nature Reviews » (Lobo 2016)

Figure 4. Incidence du cancer du sein en fonction de l'IMC (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019)

Breast Cancer Risk by baseline BMI
Incident Breast Cancer (mainly) from Prospective Registers by BMI during 10 years

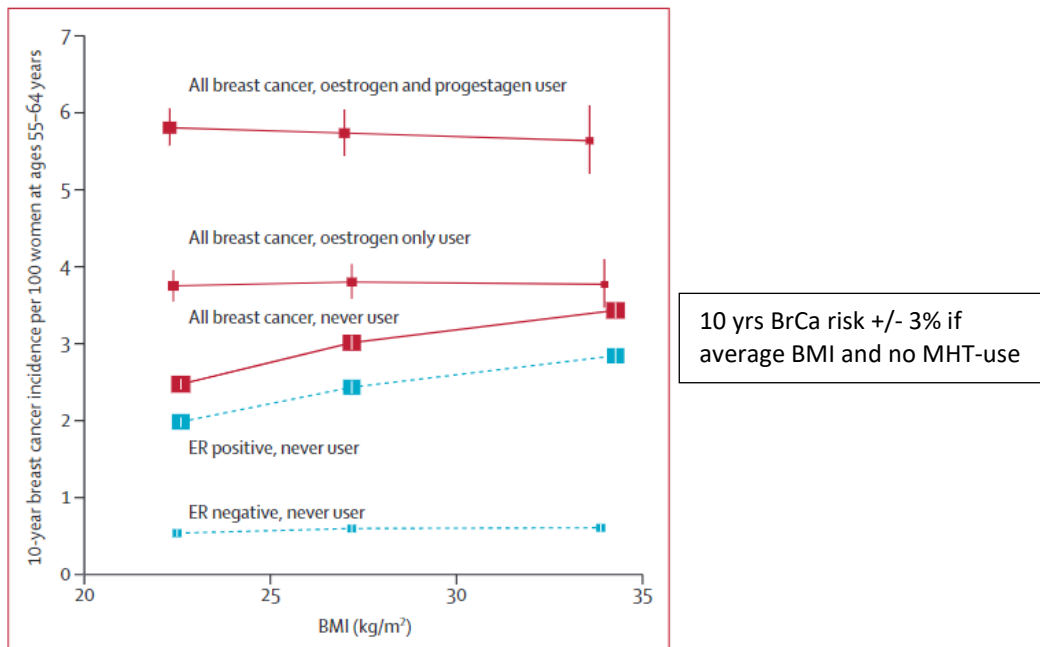


Figure 6: Relevance of BMI to the absolute 10 year breast cancer incidence rate per 100 women at ages 55-64 years in never users and in current users of MHT

ER : récepteurs d'estrogènes



6.3.2. Charge génétique familiale (BRCA1)

L'administration du THM jusqu'à l'âge de 51 ans apporte un bénéfice en termes de survie chez les femmes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale en prévention du cancer ovarien, sans augmentation significative du risque de développer un cancer du sein. Dans ce cadre, il va de soi qu'une surveillance clinique des seins tous les 6 mois est importante.

6.3.3. Cancer ovarien

Chez les femmes présentant des facteurs de risque, les risques du THM n'ont pas été suffisamment étudiés pour les tumeurs séreuses borderline, les tumeurs de bas grade et dans le cas d'une intervention chirurgicale de réduction tumorale sous-optimale.

Le THM peut aider à soulager les symptômes de la ménopause et entraîne une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.

6.3.4. Cancer de l'endomètre

Le risque de rechute n'a pas été suffisamment étudié. S'il y a des antécédents de cancer de l'endomètre (à un stade précoce et sans risque génétique), le THM peut tout de même éventuellement être recommandé sur une base individuelle pour le groupe de femmes présentant des symptômes de la ménopause sévères et qui a déjà appliqué des mesures autres que le THM sans effet suffisant.

6.3.5. Cancer colorectal

Le THM semble être associé à une mortalité plus faible et à une meilleure survie spécifique à la maladie et globale. Cet effet positif n'est présent que pendant la prise du traitement et diminue à nouveau après l'arrêt du THM.

6.3.6. Autres cancers gastro-intestinaux

FR 2021 mentionne un effet protecteur pour d'autres tumeurs gastro-intestinales (pancréas, estomac, œsophage, foie).

6.4. Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes ne présentant pas de facteurs de risque ?

6.4.1. Généralités

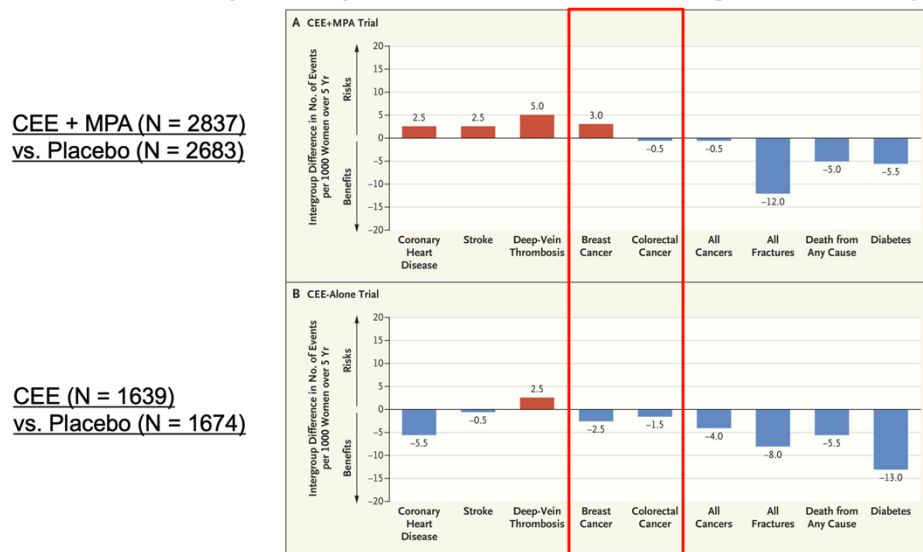
Les THM entraînent un risque accru de cancer du sein et ovarien, et un risque réduit de cancer colorectal.

Les femmes présentant une IOP suivent un THM sur une plus longue durée. Comme le risque de développer un cancer augmente avec la durée de la prise, elles présentent un risque accru de développer un cancer.



Figure 5.

Benefits and Risks of the Two Hormone-Therapy Formulations CEE (+ MPA) versus Placebo: subgroup 50-59yrs of age



Manson JE, Kaunitz AM. N Engl J Med 2016;374:803-806.



6.4.2. Cancer du sein

Le THM à base d'estrogènes seuls a un effet protecteur, contrairement au traitement par CEE + MPA. En cas de symptômes prononcés et de facteurs de risque prononcés de cancer du sein, il est tout de même possible de recourir à un THM, car le bénéfice du traitement peut être prépondérant. On observe 4 cas supplémentaires pour 1000 femmes après 5 ans (ce qui est inférieur au risque accru causé par le fait de fumer 10 cigarettes/par jour, l'alcool et l'obésité).

6.4.3. Cancer de l'endomètre

Pour éviter un risque accru d'hyperplasie endométriale, l'administration d'un THM nécessite toujours l'association d'un progestatif. Le risque dépend du progestatif utilisé : la préférence va à la dydrogestérone (1^{er} choix) et à la progestérone (2^e choix), car elles entraînent une augmentation plus limitée du risque de cancer du sein.

Un traitement progestatif continu protège davantage contre le cancer de l'endomètre.

Un traitement progestatif séquentiel protège davantage contre le cancer du sein. Pour obtenir un effet protecteur suffisant contre le cancer de l'endomètre, il est nécessaire d'avoir un progestatif pendant au moins 12 jours par mois.

Dans ce contexte, il est donc nécessaire d'informer correctement la patiente afin qu'elle puisse décider du traitement qu'elle préfère.

6.4.4. En cas d'hystérectomie

Le THM à base d'estrogènes seuls est suffisant dans ce groupe.

Une exception est faite pour les patientes atteintes d'endométriose : en raison de la possibilité qu'il y ait des lésions résiduelles et du tissu endométrial, il faut donc tout de même continuer à administrer des progestatifs dans ce groupe de femmes. (*Avis d'expert/expert opinion*)



6.4.5. Cancer ovarien

Le risque relatif de développer un cancer ovarien est augmenté par l'administration d'un THM. L'augmentation dépend du sous-type histologique, et on ne connaît pas l'effet de la durée de la dose du traitement. Le risque augmente déjà après moins de 5 ans de traitement et diminue après l'arrêt de celui-ci.

Complément de l'expert le 6.6.2024 en réponse à de nouvelles données : l'incidence et la mortalité du cancer ovarien sont significativement plus élevées en cas de THM à base d'estrogènes seuls (c'est-à-dire le groupe de femmes post-hystérectomie).

6.4.6. Le THM réduit le risque de cancer colorectal

Cependant, il n'est pas recommandé d'administrer le THM à titre préventif aux femmes ne présentant pas de symptômes de la ménopause.

6.4.7. Cancer du poumon

Il n'y a pas de différence entre les CEE et un placebo. Les données à ce sujet sont insuffisantes.

6.4.8. Cancer du col de l'utérus

Aucune étude n'a été trouvée.

6.4.9. Lymphome non hodgkinien

La littérature est peu abondante, et il n'y a pas de différence entre les CEE et un placebo.

6.5. Généralités

L'effet protecteur du THM combiné est associé à une augmentation relativement plus importante du risque de cancer du sein, de sorte que le risque global de cancer dans cette population sera toujours quelque peu accru.

Cela contraste avec de nombreux autres effets positifs du THM, ce qui fait qu'en général, un recours au THM « à court terme » (aussi longtemps que nécessaire) reste indiqué chez les femmes présentant des symptômes de la ménopause. *(Avis d'expert/expert opinion, faible recommandation)*

Les risques doivent être discutés ; le suivi et le dépistage du cancer sont importants.

En cas d'antécédents de cancer, il faut d'abord envisager un traitement autre que le THM.

La thérapie vaginale (estradiol et estriol) peut certainement être utilisée chez n'importe quelle patiente, même après un cancer du sein, de préférence après consultation de l'oncologue. Ces conseils doivent être précis, en particulier en cas d'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase.

Il existe quelques outils pratiques cités par l'expert pour aider le médecin à déterminer le risque individuel :

- IBIS risk calculator (<https://ibis-risk-calculator.magview.com>) Le jury fait remarquer que le tabagisme n'entre pas en ligne de compte, ni l'allaitement (effet protecteur).
- BOADICEA (<https://canrisk.org>)
(Plus d'infos sur <https://bjgp.org/content/bjgp/73/733/e586.full.pdf>)



Il est important de noter que l'alcool, par exemple, ne figure pas parmi les facteurs de risque examinés.

Remarque importante à la fois du groupe bibliographique, de l'expert et du jury :

De nombreuses études sur le lien entre le THM et le cancer portent sur des produits plus anciens (CEE, CEE + MPA). Il n'y a pas suffisamment d'études sur les préparations plus récentes ; il est évident que davantage d'études sont nécessaires.



7. Populations à risques pour le THM

Remarque préalable du jury :

Le jury interprète la question posée comme suit : chez quelles patientes peut-on tout de même éventuellement mettre en place un THM avec des précautions particulières ?

L'expert répond partiellement à la question dans l'autre sens : dans quelle population de femmes est-il PRÉFÉRABLE d'instaurer un THM en raison des risques trop élevés encourus si ce traitement n'est pas mis en place ?

La réponse à cette question est qu'il vaut mieux instaurer un THM à la fois chez les femmes ménopausées avant l'âge de 45 ans (ce qu'on appelle la ménopause prématurée) et chez les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée (qui sont ménopausées avant l'âge de 40 ans), même en l'absence de symptômes de la ménopause, en raison du risque élevé de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose. Une réponse plus détaillée est apportée aux questions 3 et 5.

7.1. Quelles sont les populations à risque pour lesquelles on peut envisager de commencer le THM avec une prudence particulière ?

Points d'attention relatifs lors de la prescription d'un THM en raison d'une éventuelle évolution défavorable due au THM

- Myomatose utérine, endométriose ou antécédents d'hyperplasie endométriale (le THM est toujours une association continue d'estrogènes et de progestatifs)
- Asthme
- Diabète sucré
- Hypertension
- Migraine
- Épilepsie
- Ostéosclérose
- Antécédents de thrombose
- Maladies auto-immunes, en particulier avec atteinte vasculaire
- Troubles de la fonction hépatique et cholélithiase
- Hypertriglycéridémie familiale
- Dyslipidémie
- Obésité

Contre-indications au THM

- (Des antécédents/Une présence/Une suspicion de) cancer hormonosensible :
 - Cancer du sein
 - Cancer de l'endomètre
 - Cancer ovarien
- Le méningiome (contre-indication aux progestatifs)
- Une thromboembolie active ou récente (artérielle ou veineuse), post-thrombose ou présence d'une maladie thrombophilique, à moins d'une anticoagulation actuelle efficace
- Les maladies du foie (cirrhose, hépatite, porphyrie, LED)
- Les saignements vaginaux anormaux (toujours rechercher la cause au préalable)



- Les facteurs de risque génétiques et familiaux : porteuses des gènes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 et PALB2
- Les maladies coronariennes (MC)
- Un AVC ou AIT

Remarque du jury : la liste ci-dessus comprend les contre-indications absolues. Il va de soi que cela s'applique si la maladie est active ou « non maîtrisée ». On peut considérer cette liste comme correspondant à des « contre-indications relatives » si la maladie était présente dans les antécédents. Il est possible de tout de même choisir d'instaurer un THM en fonction de chaque patiente et en concertation avec le médecin traitant (par ex. oncologue, cardiologue...). Il vaut donc mieux le faire de manière très réfléchie et en suivant les étapes ci-dessous.

7.2. Comment y faire face ?

Traitement préférentiel chez les patientes à risque

Le traitement hormonal transdermique réduit le risque par rapport à l'administration orale. Des doses plus faibles d'estrogènes oraux comportent également moins de risques.

Personnalisation du THM → individualisation des soins

Arbre décisionnel pesant les avantages et les inconvénients

1. Évaluation de santé détaillée

- **Antécédents médicaux** : antécédents personnels et familiaux de cancer, de maladies cardiaques, d'accidents thromboemboliques et d'accidents vasculaires cérébraux.
- **État de santé actuel** : santé cardiovasculaire, densité osseuse et symptômes de la ménopause.
- **Examens cliniques** : anamnèse détaillée, examen clinique, mammographie, analyse sanguine. En cas de risque accru : duplex carotidien, examen cardiologique et ostéodensitométrie.
- **Facteurs de risque des symptômes de la ménopause** : Tenir compte de facteurs tels qu'une ménopause tardive, le tabagisme, un statut socio-économique inférieur, un IMC plus élevé et une ménarche précoce.

2. Calendrier et durée

- **Démarrage précoce** : instaurer le THM à un moment plus rapproché du début de la ménopause afin de réduire les risques et d'augmenter les bénéfices.
- **Durée du traitement** : à déterminer au cas par cas, dépendant des symptômes, du type et de la composition du THM. (Voir la question 2) Certains experts recommandent d'utiliser 'la dose la plus faible et la durée la plus courte possible (< 5 ans)'.

3. Évaluer les bénéfices potentiels

- *Soulagement des symptômes*
- *Santé osseuse (voir question 3)*
- *Bénéfices cardiovasculaires et métaboliques (voir question 5)*
- *Bénéfices mentaux et cognitifs (voir question 4)*
- *Soutien psychologique lié au travail*

4. Évaluer les risques

- *Risques de cancer (voir question 6)*
- *Risques cardiovasculaires (voir question 5)*
- *Facteurs de risque personnels*



5. Évaluer les solutions alternatives

- **Traitements non hormonaux, style de vie :** Des solutions alternatives telles que les changements de style de vie et les médicaments non hormonaux contre l'ostéoporose. (voir question 8)

6. Contrôle et ajustements réguliers

- **Évaluation continue :**
Accords réguliers pour contrôler les effets du THM et ajuster le traitement.
- **Suivi des symptômes :**
Suivre l'évolution des symptômes pour discuter efficacement des ajustements à apporter au plan de traitement.

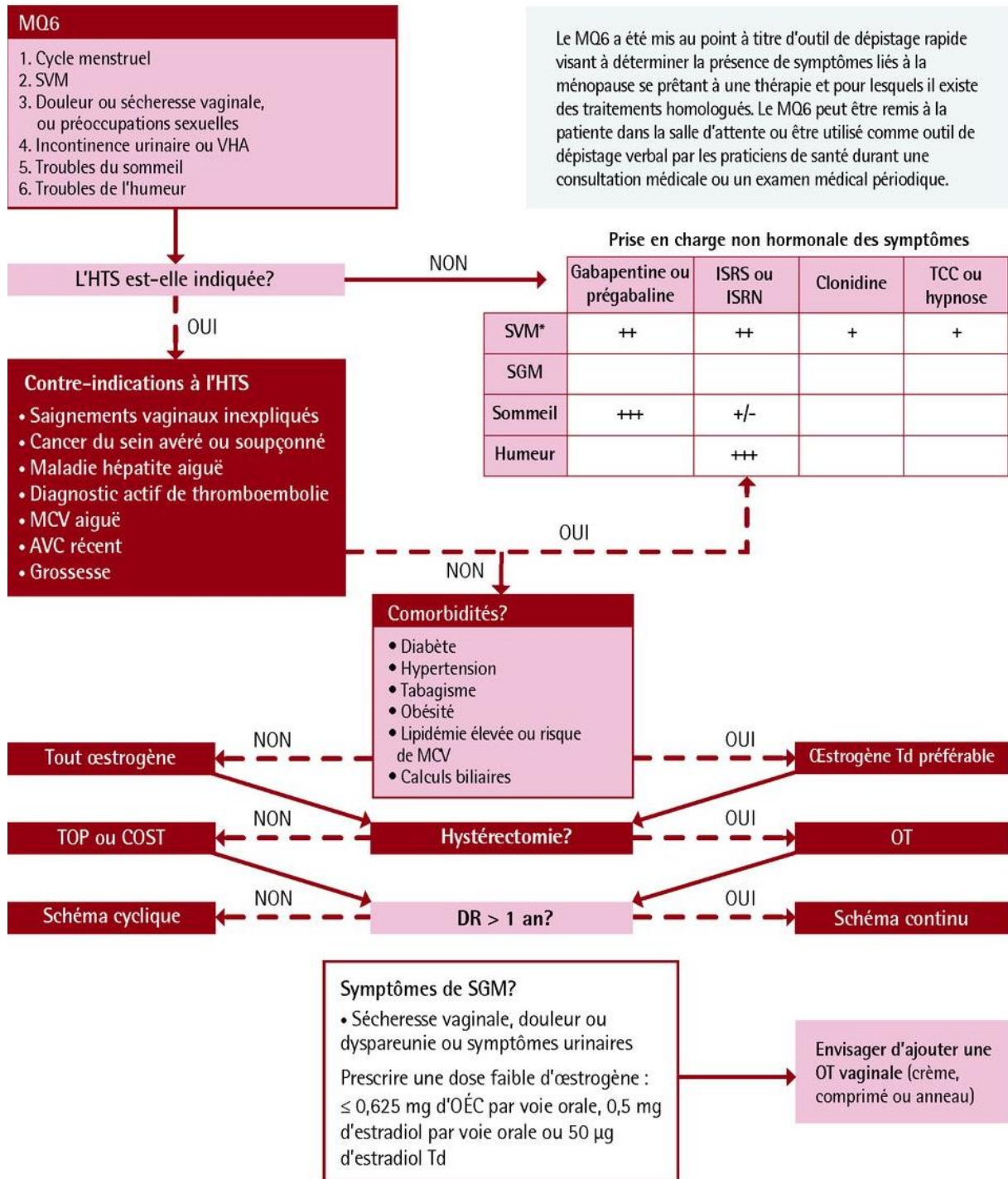
7. Concertation et prise de décision partagée (*shared decision making*)

- **Collaboration dispensateurs de soins :**
Collaborer avec des gynécologues, endocrinologues, cardiologues, oncologues... pour prendre des décisions équilibrées.
- **Processus de décision éclairé :**
Veiller à ce que la patiente soit parfaitement informée des bénéfices et des risques, qu'ils soient d'ordre statistique ou liés à la santé personnelle



Le jury est d'avis que l'utilisation de l'algorithme ci-dessous peut être utile :

Figure 6. Algorithme factuel de la prise en charge des symptômes de la ménopause (Canadian Family Physicians, vol. 63, avril 2017)



TCC—thérapie cognitivo-comportementale, OÉC—œstrogène équin conjugué, MCV—maladie cardiovasculaire, TOP—thérapie par œstrogène-progestatif, OT—œstrogénothérapie, SGM—syndrome génito-urinaire de la ménopause, DR—dernières règles, HTS—hormonothérapie substitutive, MQ6—Menopause Quick 6, VHA—vessie hyperactive, ISRN — inhibiteur du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, ISRS—inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, Td—transdermique, COST— complexe d'œstrogène sélectif de tissu, SVM—symptômes vasomoteurs, AVC—accident vasculaire cérébral.
 *Données obtenues auprès de la North American Menopause Society⁵.



7.3. Risques relatifs et absolus de THM

Le jury est d'accord avec l'aperçu des risques relatifs et absolus en ce qui concerne le démarrage du THM, présenté par l'expert. Le risque relatif reflète la différence pour la patiente individuelle en fonction de si elle prend le THM ou non. Le risque absolu est le risque par rapport à la population générale. Cet aperçu peut aider dans l'utilisation de l'arbre décisionnel ci-dessus.

- Cancer (par ex. du sein, ovarien) :
 - Risque relatif : Légèrement accru.
 - Risque absolu : Faible, mais dépend des antécédents médicaux personnels et familiaux.

- Maladies cardiovasculaires :
 - Risque relatif : Augmenté, en particulier en cas de démarrage tardif du THM.
 - Risque absolu : Généralement faible pour les femmes en bonne santé dans la cinquantaine, augmente avec l'âge et les affections sous-jacentes.

- Caillots de sang (Thromboembolie veineuse) :
 - Risque relatif : Augmenté en cas de THM oral.
 - Risque absolu : Faible, mais important pour les femmes présentant des facteurs de risque tels que l'obésité ou des antécédents de caillots sanguins.

- Accident vasculaire cérébral :
 - Risque relatif : Augmentation marginale.
 - Risque absolu : Faible pour les femmes jeunes et en bonne santé, augmente avec l'âge.

- Fractures osseuses (Ostéoporose) :
 - Risque relatif : Réduit en cas d'instauration d'un THM.
 - Risque absolu : Bénéfice significatif chez les femmes présentant un risque accru de fractures.



8. Traitements non hormonaux

Plusieurs préparations à base de plantes sont disponibles sur le marché belge pour traiter les symptômes associés à la ménopause.

Seule l'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) est disponible en tant que médicament enregistré.

D'autres préparations à base de plantes sont enregistrées en tant que complément alimentaire.

Le jury souhaite attirer l'attention sur la composition très variable des compléments alimentaires, de qualité et de pureté variables, où les plantes médicinales sont par ailleurs souvent utilisées en combinaison avec d'autres plantes, des acides gras oméga-3, des vitamines et des minéraux. La prudence est donc de mise avant de prendre de telles préparations.

Les préparations à base de phyto-estrogènes et de *Cimicifuga* sont considérées comme non hormonales. Cependant, il faut être conscient de l'estrogénécité de ces produits et donc faire attention dans le cas de tumeurs sensibles aux hormones. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

Il n'existe aucune preuve convaincante de l'efficacité de ces préparations, au-delà de l'effet placebo, en ce qui concerne les symptômes vasomoteurs.

Le tableau ci-dessous du jury donne un aperçu des traitements non hormonaux disponibles. De plus amples informations, notamment sur les effets indésirables existants des médicaments, sont disponibles sur le site web du CBIP (www.cbip.be).

Tableau 2. Aperçu des traitements non hormonaux disponibles

Traitements hormonaux	non	Effet scientifiquement prouvé	Effets indésirables et risques – présentés lors de la réunion de consensus
Phyto-estrogènes généralités	–	Beaucoup d'incertitudes dans les études : l'efficacité et les effets indésirables ne peuvent pas être démontrés de façon univoque.	Pas de données disponibles
Cimicifuga (actée à grappes noires)		Moins efficace que le THM et pas de différence significative par rapport au placebo pour la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes et le score des symptômes de la ménopause.	Toxicité hépatique (rare) Réactions cutanées À fortes doses : vertiges, nausées et vomissements, maux de tête, irritation gastro-intestinale Ne pas prendre en association avec des estrogènes (sauf avis contraire du médecin)
Ginseng		Pas d'effet démontré sur les bouffées de chaleur/la qualité de vie	Pas de données disponibles
Vitamine E		Pas de données ou données contradictoires – pas de recommandation	Pas de données disponibles
Bêta-alanine		Données insuffisantes sur l'efficacité dans le cadre des bouffées de chaleur – non recommandée	Pas de données disponibles



Oméga-3	Pas d'effet démontré sur les bouffées de chaleur	Pas de données disponibles
Extraits de pollen	Seul 1 ECR disponible ; le petit échantillon a montré un effet significatif sur les symptômes vasomoteurs	Pas de données disponibles
Huile d'onagre	Pas d'effet démontré sur la fréquence des bouffées de chaleur	Pas de données disponibles
Aromathérapie	Pas d'effet démontré sur les bouffées de chaleur (très peu d'études)	Pas de données disponibles
ISRS, IRSN, clonidine, oxybutinine et gabapentine	Utilisés pour les bouffées de chaleur chez les femmes qui ne peuvent pas recevoir de THM	Pas de données disponibles dans ce contexte (utilisation hors indication)
Lubrifiants vaginaux	Effet démontré sur la sécheresse vaginale, en association ou non avec une hormonothérapie	-
TCC et pleine conscience	Quelques preuves de l'effet sur la morosité et l'anxiété. Preuves mitigées de l'effet sur les symptômes vasomoteurs	-
Acupuncture	Résultats variables	Pas de données disponibles
Sport	Effet favorable prouvé de l'exercice physique sur la santé générale et sur la prévention de l'ostéoporose et des fractures. L'effet sur les bouffées de chaleur n'a pas été démontré	
Alimentation	Pas d'effet démontré sur les bouffées de chaleur ou les sueurs nocturnes, bien que la perte de poids puisse avoir un effet positif sur la santé générale des femmes en surpoids ou obèses	

À partir du 1^{er} juin 2024, une nouvelle option thérapeutique sera disponible pour traiter les bouffées de chaleur : le fézolinetant. Il appartient à une classe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3 (NK3). Le fézolinetant cible le déclencheur exact du SVM en se liant sélectivement aux récepteurs NK3. Il bloque ainsi la liaison du NKB et réduit de manière significative le SVM, jusqu'à 75 %. Cette nouvelle option est intéressante si l'hormonothérapie ménopausique est contre-indiquée, par exemple après un cancer du sein.

Les femmes souffrant d'une maladie hépatique active ou d'une altération chronique modérée ou grave de la fonction hépatique n'ont pas été incluses dans les examens cliniques. Chez ces femmes, ce médicament n'est pas recommandé en raison d'un manque d'informations.

Les données présentées sont insuffisantes pour inclure le fézolinetant dans cette conclusion.

Conclusion générale

La ménopause est définie comme l'absence de menstruations pendant 12 mois consécutifs en raison de la perte de l'activité folliculaire ovarienne, avec un âge moyen de 51 ans. Le stock d'ovocytes est complètement épuisé, ce qui signifie que les hormones (estrogènes et progestérone) ne sont plus produites. Le taux de testostérone diminue lui aussi.

La ménopause et la périménopause marquent une phase spécifique caractérisée par des changements considérables dans les cycles hormonaux et menstruels, ainsi que par des symptômes physiologiques et psychosociaux. Les symptômes associés commencent souvent dès la phase transitoire et, chez certaines femmes, ils peuvent persister jusqu'à la fin de la post-ménopause. L'apparition précoce et fréquente de symptômes vasomoteurs au cours de la période transitoire ainsi que leur persistance après la ménopause sont associées à un impact négatif sur la santé cardiovasculaire. Les effets négatifs sur les marqueurs de la santé cardiovasculaire (lipides, remodelage vasculaire et composition de la graisse corporelle), le remodelage osseux et la dysfonction sexuelle sont une conséquence directe de la transition. D'autres effets, tels que les effets sur l'humeur, le sommeil, les difficultés cognitives et les douleurs articulaires, sont plutôt temporaires et surtout présents pendant la phase de transition et la première phase de la postménopause. Cette phase de vie doit donc être l'occasion d'informer toutes les femmes au sujet de l'impact sur le corps et de l'importance d'un style de vie sain, ainsi que de mettre en œuvre des stratégies de prévention.

Une approche individuelle **du style de vie et du régime alimentaire** est nécessaire. Les conseils en matière de style de vie, tels que le maintien d'un poids sain, une alimentation saine et équilibrée avec une attention particulière pour un apport adéquat en calcium et en vitamine D, le sevrage tabagique, la limitation de la consommation d'alcool et la pratique d'une activité physique suffisante, constituent une pierre angulaire importante de la politique en matière de ménopause. Le respect de ces conseils en matière de style de vie aura non seulement une influence favorable sur les symptômes de la ménopause, mais aussi sur le bien-être général, et il permettra de réduire le risque de dépression, de troubles cognitifs, de cancer, d'ostéoporose et de fractures osseuses, tout en améliorant le profil de risque cardiovasculaire.

En outre, le THM est une **option thérapeutique efficace** pour le traitement des symptômes de la ménopause qui peut être envisagée chez les femmes en bonne santé dans les 10 premières années de la ménopause ou avant l'âge de 60 ans. La préférence absolue va aux estrogènes bioidentiques transdermiques et à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone (même en présence de facteurs de risque). Chez les femmes sans utérus, la préférence va aux préparations sans progestérone. Les patientes n'ont pas de risque accru d'accident vasculaire cérébral si le THM est instauré avant l'âge de 60 ans. Le traitement transdermique n'entraîne aucune augmentation des cas de thrombose veineuse profonde.⁴ Les traitements locaux (hormonaux) pour les symptômes urogénitaux sont également recommandés.

Il va de soi que le **démarrage d'un THM** nécessite de la prudence et une approche **personnalisée** avec évaluation du risque individuel (aussi bien en cas d'utilisation d'un THM qu'en cas de non-utilisation). Certaines contre-indications absolues et de nombreuses contre-indications relatives doivent également être prises en compte.

⁴ La phrase originale « Le traitement transdermique n'entraîne aucune augmentation des cas de thrombose veineuse profonde, de cancer du sein et de carcinome ovarien. » a été corrigée.



Une concertation **multidisciplinaire**, non seulement entre le médecin généraliste et le gynécologue mais aussi avec les autres médecins-spécialistes impliqués, ainsi que le pharmacien, infirmier, diététicien, psychologue, consultant en ménopause, etc., peut s'avérer très utile et parfois indispensable pour optimiser la démarche.

La dose, le régime et la durée du THM en fonction des symptômes et des objectifs thérapeutiques doivent être abordés individuellement avec une réévaluation annuelle. Bien que la préférence aille au traitement le plus court possible (< 5 ans), en cas de symptômes persistants, un traitement à plus long terme peut être discuté en fonction du profil bénéfice/risque. Chez les femmes de plus de 60-65 ans sélectionnées et bien accompagnées, la poursuite du THM reste une décision individuelle en concertation avec la patiente.

Chez les femmes asymptomatiques, le démarrage d'un THM n'est pas recommandé, sauf chez les femmes présentant une **ménopause prématurée (< 45 ans) ou une IOP (< 40 ans)**. Ces femmes méritent une attention particulière au vu de leur morbidité plus élevée due à l'apparition précoce de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose, de déclin cognitif et de dysfonctionnement sexuel. Il existe un fort consensus sur le fait qu'en l'absence de contre-indications, la substitution hormonale doit être instaurée chez ces femmes jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (51 ans). Dans ce contexte, la dose dépend de la symptomatologie. Le THM et les COC peuvent tous deux être instaurés chez ces patientes, mais le THM est préférable en raison de son effet plus favorable sur la densité osseuse et les marqueurs cardiovasculaires. Le jury est également favorable à l'anticipation des éventuels troubles de la ménopause en discutant d'une adaptation de la contraception **à partir de 40 ans**.

Les résultats d'études antérieures font encore souvent **craindre le recours au THM**. L'instauration du THM a un double effet sur le développement du cancer, avec une réduction du risque de carcinome du côlon, par exemple, tandis qu'il y a une (légère) augmentation du risque de cancer du sein. La plupart des études qui ont étudié le lien entre le recours au THM et le cancer ont examiné l'effet des estrogènes en association avec de la médroxyprogestérone, des produits qui étaient déjà utilisés dans le passé. Cependant, les effets de molécules plus récentes telles que l'estradiol (E2) et l'estriol (E3) sont moins clairs et nécessitent donc des recherches supplémentaires. Concernant les produits dits non pharmacologiques, le jury tient à souligner qu'en dehors d'un effet placebo sur les symptômes vasomoteurs, il n'existe aucune preuve convaincante de l'efficacité de ces produits. La qualité de ces produits, notamment des compléments alimentaires, peut varier considérablement et ils ne sont pas toujours sans danger. Par conséquent, les prestataires de soins doivent informer correctement les femmes au sujet des avantages et des inconvénients liés au THM ou aux autres traitements non-pharmacologiques. Mais les médecins n'ont souvent pas assez de temps pour bien **informer** les femmes sur cette phase de leur vie, et encore moins pour établir un plan de traitement individuel. Une approche **individuelle et holistique** est donc nécessaire, et cela prend du temps, du temps que les médecins n'ont pas à l'heure actuelle. Le gouvernement peut-il investir dans une **'prise en charge des soins de la ménopause' (consultations spécifiques à la ménopause, consultants en ménopause, infirmières en ménopause, etc.)** ? À court terme, cela « coûte » de l'argent, mais à (moyen/long) terme, cela s'avère rentable.

Le THM ne devrait pas être un privilège réservé aux femmes qui peuvent se le permettre financièrement. Des années de coûts mensuels dissuade les femmes dans une situation financière précaire de se lancer. Le THM se trouvant largement en dehors du **système de remboursement** de l'INAMI, le jury propose que le remboursement des médicaments soit adapté afin que **toutes** les femmes, y compris celles dont la situation financière est précaire, puissent bénéficier de la thérapie qui leur convient le mieux.

Un élargissement du remboursement serait donc un bel aboutissement dans le cadre de cette réunion de consensus. Le jury estime par ailleurs que le **dépistage** de l'ostéoporose et les critères de remboursement de l'**ostéodensitométrie** devraient être mis à jour.



Étant donné que la ménopause a un impact majeur sur la vie de toutes les femmes (santé, bien-être et aussi prospérité), le jury souligne également le fait que davantage de **recherches** sont nécessaires sur les nouvelles préparations et sur les différents types d'estrogènes et de progestatifs afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité des différents traitements. Le jury estime que le gouvernement devrait investir davantage dans la recherche sur la ménopause. Cette recherche doit être inclusive et cibler une grande diversité de femmes, y compris des femmes issues de milieux socio-économiques et ethniques différents. Il est également essentiel de tenir compte des différents groupes d'âge. Le jury soutient l'expert quant à la nécessité de mener davantage de recherches sur le lien entre la MHT et la **démence**. Il est très important de faire la distinction entre les différentes formes de démence.



Bibliographie

Guides de pratique clinique sélectionnés et références

Voir [texte complet \(long\)](#)