

## Annexe 1. Points clés. Résumé des principes de prescription du Traitement Hormonal de la ménopause (THM) – les 5 points importants

### 1) À qui s'adresse le THM ?

- Indications habituelles du THM
  - Symptômes vasomoteurs pénibles (BVM) et atrophie vulvo-vaginale/syndrome génito-urinaire de la ménopause (AVV/SGUM)
  - Prévention de l'ostéoporose (première intention dans certains pays : France par exemple recommandations GEMVI-CNGOF, deuxième intention dans d'autres)
- Femmes asymptomatiques
  - Le THM est principalement indiqué pour les femmes symptomatiques
  - Le THM ne doit pas être considéré comme un « élixir de jeunesse »
  - Le THM n'est actuellement pas indiqué pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires ou de la démence chez les femmes à l'âge habituel de la ménopause, mais constitue un traitement préventif important pour les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne primaire (POI)/ménopause précoce, même si asymptomatiques.
- Femmes à haut risque
  - Des conseils attentifs sur l'équilibre bénéfice-risque sont nécessaires comme pour tout autre médicament.
  - La définition du « risque acceptable » varie – personnalisation de la prescription requise
  - Le développement continu des critères d'éligibilité médicale sera utile (comme pour la contraception)

### 2) Quels types et doses de THM ?

- Type d'œstrogène
  - Il n'existe aucune preuve qu'il soit nécessaire de reproduire le rapport précis des quatre œstrogènes humains (œstrone, estradiol, estriol, estétrol).
  - La plupart des types d'œstrogènes atténueront les BVM et le AVV/SGUM s'ils sont utilisés à des doses suffisantes.
  - Malgré les différences biologiques entre les types d'œstrogènes dans le THM il existe peu de preuves de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et de sécurité.
  - La voie d'administration (c'est-à-dire orale ou non orale) a une signification cardio-métabolique (par exemple, pas de surrisque d'accident thromboembolique veineux [ATEV] avec les œstrogènes cutanés)
  - Les femmes en bonne santé à l'âge habituel de la ménopause peuvent recevoir un THM orale si elles le préfèrent, ou si elles ne peuvent pas absorber ou sont allergiques aux œstrogènes cutanés.
- Type de progestatif
  - La principale indication des progestatifs dans le traitement du THM est de prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre.
  - La plupart des progestatifs y parviennent s'ils sont utilisés à une dose/durée suffisante.
  - Il existe des différences de tolérance et de sécurité des progestatifs qui doivent être prises en compte lors de la prescription du THM.
  - La progestérone bio-identique (progestérone micronisée) et les progestatifs similaires (par exemple la dydrogestérone) ont moins d'impact négatif sur les marqueurs de risque cardio-métabolique et mammaire que les progestatifs de synthèse
- Doses d'œstrogène et de progestatif
  - La prescription du THM doit se faire à des doses minimales pleinement efficaces, pour obtenir un maximum de bénéfices avec un minimum d'effets indésirables.
  - si la dose d'œstrogène est augmentée dans les formulations du THM à dose non fixe, la dose de progestatif doit également être augmentée pour maintenir une protection endométriale adéquate.
  - chez les femmes présentant une intolérance aux progestatifs, une dose et une durée plus faibles peuvent être nécessaires – la surveillance de l'endomètre est obligatoire avec échographie ± hystérocopie ± biopsie de l'endomètre
  - D'autres options (hors AMM/non disponibles dans certains pays) incluent la progestérone vaginale, le lévonorgestrel intra-utérin et le complexe d'œstrogènes sélectifs des tissus oraux (TSEC) (œstrogènes équins conjugués [CEE]/bazédoxifène).
- Suivi du THM
  - Les profils hormonaux de routine ne sont pas nécessaires pour initier ou surveiller le THM chez les femmes à l'âge habituel de la ménopause.
  - Les profils hormonaux peuvent être utiles dans les circonstances suivantes, surtout si un changement de régime a déjà été tenté :
    - Soulagement inadéquat des symptômes après 12 semaines de début/changement du THM
    - Effets indésirables persistants 12 semaines après le début/le changement du THM
    - Utilisation du THM lors des IOP/ménopause précoce, en particulier en cas de problèmes d'efficacité/d'effets indésirables, ou de préoccupations concernant l'ostéopénie/l'ostéoporose.
    - NB : les niveaux d'œstradiol sont les plus représentatifs de l'effet sur l'œstrogénothérapie cutanée ou transdermique, mesurés par des techniques de spectrométrie de masse lorsqu'elles sont disponibles.

- Thérapie hormonale bio-identique composée en pharmacie
  - L'hormonothérapie bio-identique composée sur mesure en pharmacie n'est pas recommandée en raison de préoccupations concernant la réglementation, les tests rigoureux de sécurité et d'efficacité, la standardisation des lots et les mesures de pureté.
  - Les avantages potentiels de l'hormonothérapie bio-identique composée peuvent être obtenus avec un THM identique au corps, réglementé de manière conventionnelle, dont l'efficacité et la sécurité ont été rigoureusement testées.
- Testostérone
  - La testostérone est une hormone féminine importante dont les niveaux diminuent naturellement au cours de la vie d'une femme.
  - La principale indication du remplacement de la testostérone chez les femmes est le trouble du désir sexuel hypoactif ou hypodésir sexuel acquis (HDSA) – une faible libido pénible.
  - Les bénéfices pour d'autres symptômes (par exemple, cognition, humeur) ne sont pas établis sur la base des données des essais actuels et ne devraient pas constituer une indication principale de prescription.
  - Une approche biopsychosociale doit être suivie pour le diagnostic de HDSA et la prescription conformément à la déclaration de consensus mondial.
  - Les préparations de testostérone restent interdites aux femmes dans la plupart des pays, ce qui nécessite une titration réduite des préparations masculines telles que les gels (généralement 1/10ème de la dose masculine)

### 3) Quand faut-il démarrer et arrêter le THM ?

- Insuffisance ovarienne prématurée/ménopause précoce
  - L'hormonothérapie (THM ou contraceptifs oraux combinés [COC]) doit être débutée le plus tôt possible après le diagnostic d'IOP/ménopause précoce, sauf contre-indication.
  - L'instauration précoce d'un traitement rétablit la qualité de vie et réduit le risque de risques pour la santé à long terme (ostéoporose/maladies cardiovasculaires/démence)
  - Le traitement doit être poursuivi au moins jusqu'à l'âge habituel de la ménopause et la poursuite personnalisée du THM doit ensuite être envisagée sur la base d'une évaluation bénéfice-risque.
- Préménopause/périménopause
  - Le THM est actuellement indiqué pour les femmes en ménopause/périménopause tardive.
  - Les symptômes associés à la ménopause commencent souvent pendant la préménopause ou au début de la périménopause.
  - Le THM peut être utilisé hors AMM chez ces femmes, mais il peut y avoir une incidence plus élevée d'effets indésirables dus à la production endogène intermittente d'œstrogènes.
  - Les COC peuvent être utilisés chez les femmes qui ne présentent pas de contre-indications autres que l'âge ; les nouveaux COC d'estradiol et d'estetrol peuvent présenter moins de risque de TEV
  - La recherche de nouvelles approches thérapeutiques pour la préménopause/périménopause est nécessaire de toute urgence.
- Femmes ménopausées plus âgées (≥60 ans)
  - L'initiation systématique du THM à partir de 60 ans n'est pas recommandée en raison des risques potentiellement accrus (par exemple, TEV avec MHT oral, accident vasculaire cérébral)
  - L'utilisation du THM pour traiter/prévenir l'ostéoporose chez les femmes de ≥ 60 ans n'est pas recommandée comme option de première intention.
  - Une prescription personnalisée basée sur l'évaluation bénéfice-risque est acceptable, en particulier chez les femmes atteintes de BVM persistantes.
  - Le traitement des symptômes AVV/SGUM avec des œstrogènes topiques est recommandé dans ce groupe d'âge et n'est pas contre-indiqué.
- Quand faut-il arrêter le MHT ?
  - Aucune limite arbitraire (par exemple 5 ans) ne doit être imposée à la durée d'utilisation du THM.
  - Une approche personnalisée doit être utilisée, permettant aux femmes de prendre une décision individuelle fondée sur des preuves.
  - L'utilisation continue du THM plutôt que l'initiation du THM chez les femmes de ≥ 60 ans peut être associée à un profil risque-bénéfice plus favorable pour les événements cardiovasculaires/TEV.

### 4) Pourquoi le THM est-il important ?

- La ménopause est-elle surmédicalisée ?
  - La ménopause ne nécessite pas nécessairement un traitement au-delà de l'optimisation du mode de vie, de l'alimentation, de l'exercice, etc.
  - Cependant, les symptômes et les risques pénibles associés à la ménopause doivent être identifiés et traités de manière proactive par les prestataires de soins de santé.
  - Le traitement par le THM et les alternatives médicinales doivent toujours être soutenu par des mesures d'optimisation de la santé si cela est indiqué.
  - La mise en place d'un « contrôle de ménopause » de routine à l'échelle mondiale pourrait contribuer à réduire les souffrances et l'incidence des maladies non transmissibles en identifiant les problèmes à un

stade précoce grâce au dépistage, d'autant plus que les BVM sont liés à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

- La vision de l'International Menopause Society (IMS) est que toutes les femmes du monde doivent avoir un accès facile et équitable aux connaissances et aux soins de santé fondés sur des données probantes, leur permettant ainsi de faire des choix de santé pleinement éclairés à mi-vie.
- Rôle des options non hormonales
  - Plus l'arsenal d'options de traitement est large, plus il est facile d'individualiser la prise en charge de la ménopause.
  - Les femmes choisissant de ne pas utiliser d'hormonothérapie ou dont les symptômes ne sont pas suffisamment soulagés/symptômes persistants plus tard dans la vie/effets indésirables/contre-indications au THM devraient pouvoir choisir des options non hormonales fondées sur des données probantes.
  - Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ne doivent pas être utilisés systématiquement pour traiter les BVM chez les femmes qui n'ont pas de contre-indications au THM
  - L'accès aux thérapies par la parole, par exemple la thérapie cognitivo-comportementale/hypnothérapie, doit être amélioré dans la plupart des pays.
  - Le développement continu et l'accès à des options non hormonales avec une indication pour les BVM, par exemple les antagonistes des récepteurs de la neurokinine (NK), sont impératifs pour élargir les choix thérapeutiques.
- Domaines thérapeutiques où les besoins ne sont pas satisfaits
  - Des domaines où les besoins ne sont pas satisfaits demeurent malgré une meilleure sensibilisation à la ménopause. Ceux-ci incluent :
    - AVV/SGUM – les symptômes touchent plus de 50 % de la population ménopausée et pourtant, seule une minorité reçoit du THM topique local, laissant les femmes « souffrir en silence ».
    - IOP/ménopause précoce – prévalence plus élevée qu'on ne le pensait initialement (IOP jusqu'à 4 %, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire [PRFI]) ; beaucoup se présentent encore trop tard, ou pas du tout, à un stade où des complications évitables sont apparues et causent davantage de problèmes
    - Pérимénopause – les symptômes sont courants et pénibles, mais l'hormonothérapie est plus difficile en raison des fluctuations des niveaux d'hormones et n'est donc pas recommandée systématiquement.
    - ménopause iatrogène due à :
      - Causes bénignes/cancer non hormono-dépendant – le THM peut généralement être prescrit mais est souvent négligé, ce qui entraîne des souffrances et des maladies non transmissibles (MNT) inutiles.
      - Cancer hormono-dépendant – le rapport bénéfice-risque du MHT et des options non hormonales doit être discuté de manière proactive.

## 5) Où peut-on accéder au THM ?

- Accès au THM dans les pays à revenu faible et intermédiaire est difficile
- Dans de nombreux pays, en particulier dans les PRFI, les femmes ont peu ou pas accès au THM et aux options alternatives de gestion de la ménopause – cette situation doit s'améliorer.
- Les sociétés nationales et internationales de ménopause jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la sensibilisation et l'éducation sur la ménopause et le THM – cela peut être réalisé grâce à des lignes directrices traduites/des outils pédagogiques en ligne/des applications/l'intelligence artificielle (IA), etc.
- L'amélioration des soins de santé liés à la ménopause est essentielle compte tenu du vieillissement mondial et de la pandémie de maladies non transmissibles en cette Décennie des Nations Unies pour le vieillissement en bonne santé.
- Impact des « influenceurs sociaux et politiques » sur le THM
- La désinformation et la désinformation dans les médias sociaux et autres peuvent conduire à la confusion et à la privation de pouvoir des femmes concernant la ménopause et le THM.
- Les attentes concernant les bénéfices et les risques potentiels du THM ne correspondent souvent pas à la réalité et peuvent conduire à la déception des utilisateurs du THM.
- Les gouvernements, les professionnels de la santé et la société en général ont le devoir de veiller à informer pleinement les femmes sur la ménopause afin de leur permettre de faire un choix qui leur convient.
- Des conseils appropriés en matière de ménopause/ THM auront des avantages sociétaux et personnels à travers :
  - Réduction du fardeau sociétal des soins de santé
  - amélioration de l'efficacité et de la productivité sur le lieu de travail

Remarques :

- (1) Veuillez consulter le manuscrit complet pour plus de détails concernant les types, les doses, les schémas thérapeutiques, les références, etc.
- (2) Lien vers les sites IMS (<https://imsociety.org>) et Menopause info (<https://menopauseinfo.org>).
- (3) Progestatifs = progestérone et progestatifs de synthèse.

**This appendix has been translated by Prof Patrice Lopes (French Menopause Society)**