

Ménopause et THM en 2024 : répondre aux principales controverses – un livre blanc de l'International Menopause Society (IMS)

ABSTRACT

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 en milieu de vie. L'objectif de ce livre blanc est de fournir un document fiable sur la ménopause et le traitement hormonal de la ménopause (THM), écrit par des experts de l'IMS, avant la Journée mondiale de la ménopause 2024. Cet objectif devrait être atteint en explorant l'anthropologie et l'histoire de la ménopause, les principes et controverses sur la prescription du THM, et en plaçant le tout dans le contexte réglementaire des sociétés de ménopause. Le livre blanc jette également les bases des prochaines recommandations actualisées de l'IMS sur la ménopause et servira de modèle sur la future gestion pratique et éthique de la ménopause. Une section importante de l'article est « les 5 principes de la prescription du THM » : à qui s'adresse le THM ? Quels types et doses de THM ? Quand le THM doit-il être débuté et arrêté ? Pourquoi le THM est-il important ? Où peut-on avoir accès à un THM ? Une synthèse des points clés de ces informations est fournie aux professionnels de santé et au public. Le résumé fournit des conseils « faciles d'emploi » concernant plusieurs questions controversées récentes en matière de prescription du THM sous les projecteurs des organismes de santé publique et des médias.

Introduction

L'objectif de ce Livre blanc 2024 est de fournir une déclaration de position de l'International Menopause Society (IMS) sur la ménopause et l'hormonothérapie de la ménopause (THM), et en particulier, d'aborder certaines des principales controverses. L'objectif de cet article est de servir de modèle sur lequel fonder la future gestion éthique de la ménopause, d'un point de vue à la fois pratique et pour l'avenir.

La mission de l'IMS est de travailler à l'échelle mondiale pour promouvoir et soutenir l'accès aux meilleures pratiques de soins de santé pour les femmes tout au long de leur transition vers la ménopause et des années post-reproduction, leur permettant d'y parvenir avec une santé et un bien-être optimaux. Grâce à une communication efficace et à une éducation fondée sur des données validées sur la ménopause, les femmes peuvent être habilitées à faire des choix personnalisés et éclairés, alignés sur leurs objectifs individuels.

Après de nombreuses années de négligence, nous avons enfin pu constater que les médias accordaient à la ménopause une attention sans précédent, permettant ainsi aux femmes de rechercher des soins pour leurs symptômes de la ménopause. Pourtant, les médias et même la littérature universitaire présentent des opinions diverses sur sa gestion. Ces points de vue contrastés laissent souvent les femmes confuses et impuissantes plutôt que soutenues tout au long de leur transition vers la ménopause et vulnérables aux produits commercialisés non validés.

Très peu d'interventions médicales thérapeutiques ont suscité autant de controverses, et très peu ont connu autant de hauts et de bas en popularité que le THM. Les opinions sur le THM semblent être motivées autant par le climat socioculturel que par les nouvelles preuves issues des essais cliniques. Ces facteurs socioculturels comprennent la démographie, l'éducation, la religion, les croyances, les valeurs, les classes sociales, la sexualité et les attitudes.

La recherche d'un récit bien équilibré de la dynamique de la ménopause se poursuit [1]. Cet article sert à jeter les bases de ce récit bien équilibré en définissant l'histoire et le contexte actuel de la ménopause et du THM.

L'objectif de ce Livre blanc n'est pas de fournir une boîte à outils complète d'options thérapeutiques et de preuves d'efficacité et de sécurité ; ceci est bien couvert par les recommandations, les lignes directrices et les déclarations de consensus. Le document vise principalement à explorer les éléments suivants :

- les principales questions anthropologiques, évolutives, historiques, sociodémographiques et culturelles qui ont influencé la perception selon laquelle la ménopause est une étape naturelle de la vie ou une maladie moderne ;
- l'attente selon laquelle la ménopause devrait être traitée et comment elle devrait être traitée ;
- les attentes quant à l'efficacité et à la sécurité de ce traitement ;
- les facteurs qui ont conduit à la déception des femmes et à la confusion parmi les professionnels de santé (PS) ;
- Que peut-on faire à l'avenir pour éviter la polarisation des points de vue et parvenir à un discours bien équilibré sur le THM qui donne du pouvoir aux professionnels de la santé et aux femmes en milieu de vie et ménopausées.

Perspectives anthropologiques et évolutives sur la ménopause

La ménopause et le THM continuent de faire l'objet de controverses et de débats considérables au détriment de nombreuses femmes et de la société dans son ensemble. Les perspectives et les attitudes à l'égard de la ménopause qui sont à l'origine de cette controverse peuvent être comprises du point de vue de la médecine anthropologique, évolutionniste, historique et moderne.

Les étapes de la ménopause ont été bien définies par le groupe Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) +10 Group [2], étant classées principalement selon la régularité menstruelle, avec des marqueurs hormonaux d'importance secondaire. Bien que l'âge moyen de la ménopause naturelle soit souvent cité dans certaines régions comme l'Europe à 51 ans, des méta-analyses de données mondiales indiquent que l'âge moyen à la ménopause naturelle est en réalité de 48,8 ans [3]. Des études telles que l'étude américaine sur la santé des femmes à travers la nation (SWAN)[4] et d'autres régions, par exemple l'Afrique subsaharienne [5], montrent que cet âge varie en fonction de nombreux facteurs socio-économiques et autres tels que le VIH et peut survenir également de manière précoce et prématurée dans une proportion significative de la population [3–5].

Les symptômes pénibles commencent généralement à la périménopause, et souvent même avant que les femmes n'entrent dans la périménopause, telle que définie par les critères STRAW+10. Pourtant, les thérapies réglementées par les gouvernements sont approuvées pour les femmes ménopausées, mais aucune thérapie spécifique n'est approuvée pour les femmes en périménopause. Les systèmes de santé et les traitements de la ménopause qui sont davantage « axés sur les symptômes » plutôt que « axés sur le stade » peuvent mieux répondre aux besoins des femmes [6].

Mieux encore, une « approche axée sur le parcours de vie » peut identifier les personnes à risque de ménopause précoce et d'insuffisance ovarienne prématurée, associées à l'ostéoporose, aux maladies cardiovasculaires et aux problèmes cognitifs. Par exemple, fumer pendant l'enfance et au début de l'âge adulte est corrélé à une ménopause précoce, tandis qu'une activité physique régulière et une consommation minimale d'alcool sont corrélées à un risque réduit de ménopause précoce [7].

De nombreuses femmes passent désormais 50 % de leur vie dans un état post ménopausique et, étant donné que la population mondiale est généralement vieillissante, on s'attend à ce que d'ici 2025, plus d'un milliard de femmes dans le monde soient dans une tranche d'âge péri ménopausique ou post ménopausique.

Il est donc impératif de mettre en place des stratégies de santé pour optimiser la santé et la qualité de vie des femmes à cette étape de la vie. La ménopause est un facteur clé contribuant aux maladies non transmissibles chez les femmes, notamment à la santé cardiovasculaire, osseuse et cognitive. Il est donc nécessaire que la ménopause soit prise en compte dans cette Décennie pour le vieillissement en bonne santé [8, 9].

La ménopause est-elle propre à l'espèce humaine ?

Trois caractéristiques rendent la ménopause « naturelle » unique à la femme. La ménopause survient universellement chez les individus vivants plus tard, survient à mi-chemin de la durée de vie maximale de notre espèce et est assez spécifique à l'âge, même s'il existe certaines variations selon les populations et les régions géographiques, l'âge moyen de la ménopause naturelle allant de 46 à 52 ans [3].

La sénescence reproductive (vieillesse biologique) n'est pas propre aux humains dans le règne animal. Certains singes rhésus et macaques cessent d'avoir leurs règles 1 à 2 ans avant leur durée de vie maximale, et des cas sporadiques de ménopause sont décrits chez certains singes tard dans leur vie, comme le chimpanzé pygmée (*Pan troglodytes*), le bonobo (*Pan Paniscus*) et également chez certaines espèces de baleines [10, 11]. La principale différence réside dans le timing, la sénescence reproductive se produisant à la fin de la durée de vie maximale chez les chimpanzés et les baleines, par rapport au milieu de la durée de vie chez les humains.

L'une des questions clés est de savoir si la ménopause a un but chez l'homme (*Homo sapiens*). Il existe un certain nombre d'hypothèses pour expliquer la ménopause humaine [12, 13], et les suivantes sont parmi les plus largement reconnues :

- Hypothèse des grands-mères : évolution d'une longue période post-reproductrice, l'accent étant mis sur les grands-mères qui nourrissent la progéniture de leurs filles plutôt que de produire leur propre progéniture. Cela permet à leurs filles d'avoir plus d'enfants et les grands-mères transmettent donc leurs gènes de longévité à davantage de descendants, qui ont une durée de vie adulte plus longue en raison de leur avantage génétique. Cette hypothèse explique la valeur adaptative de la ménopause mais n'explique pas les origines de ce phénomène [14].
- Hypothèse de pléiotropie (du grec pleio [« beaucoup »] et tropique [« affectant »]) (sélection naturelle) : les caractéristiques ayant une valeur adaptative élevée au début du cycle de vie sont naturellement sélectionnées, comme la production et le stockage des œufs. Il s'agit peut-être de la meilleure conception pour optimiser la qualité de la reproduction, et une limite d'environ 50 ans est inhérente à toute reproduction de mammifères [15].
- Hypothèse épiphénomène (non-sélectionniste) : la ménopause pourrait simplement être un sous-produit de l'augmentation de notre durée de vie maximale au cours des derniers siècles, notamment en raison de la réduction de l'incidence des maladies infectieuses [16].

Perspectives historiques sur la ménopause et son traitement

L'arrêt des menstruations et la capacité des femmes à concevoir ont été décrits dès le Ve siècle avant JC par Hippocrate, mais aucun traitement particulier de la ménopause n'a été proposé.

L'ancien texte médical chinois Huangdi Neijing (黄帝内经, 475-221 av. J.-C.), également connu sous le nom de Canon intérieur de l'empereur jaune, décrit des cycles de vie de 7 ans pour les femmes. Le

cinquième cycle, à l'âge de 35 ans, est celui où le teint de la peau diminue et où des fausses couches fréquentes sont observées, et le septième cycle, qui se situe à l'âge de 49 ans, correspond à l'arrêt des règles, entraînant l'incapacité d'avoir des enfants et donc l'étape de la ménopause. Au premier siècle après JC, sous l'empire romain, le récit de Pline l'Ancien dans son Histoire naturelle nourrissait l'idée que la menstruation était attachée à certaines propriétés spécifiques contribuant de manière significative au tabou menstruel [17].

Au Moyen Âge, on pensait que l'utérus désordonné montait ou descendait et commettait des actions difficiles à supporter, entraînant des malaises cardiaques, une oppression thoracique, un essoufflement, un hoquet et des accidents gênants [18]. La ménopause est devenue une entité médicale au début du XIXe siècle et était de plus en plus liée à la pathologie et à la maladie. Les frontières étaient floues entre la ménopause et les effets du vieillissement, et les médecins ont identifié une série de plaintes désagréables, voire mortelles, associées à cette « maladie ». La ménopause était associée à diverses maladies qui justifiaient un traitement selon les médecins masculins de l'époque utilisant diverses stratégies, notamment des médicaments, des saignées avec des sangsues et une intervention chirurgicale.

Après le diagnostic de la ménopause, le Dr Edward John Tilt, médecin victorien, recommanda de la soude gazeuse, de l'opium et un gros emplâtre de belladone placé au creux de l'estomac, ainsi que des injections vaginales d'une solution d'acétate de plomb suivies de prescriptions de chlorhydrate de morphine, d'éther et d'eau distillée [19].

Ce n'est qu'en 1923 que les scientifiques Edgar Allen et Edward A. Doisy ont isolé pour la première fois des stéroïdes œstrogéniques [20], et en 1942 le Prémarien (urine de jument gravide) a été breveté pour la première fois. En 1966, dans son livre *Feminine Forever*, Robert Wilson recommandait les œstrogènes comme « remède » à la « tragédie de la ménopause ». En 1968, l'une des obstétriciennes et gynécologues les plus éminentes de son époque, Joséphine Barnes, a évoqué les changements hormonaux pendant la transition vers la ménopause dans *Women's Hour*, une émission de radio populaire au Royaume-Uni. Certains ont jugé « extrêmement embarrassant » d'entendre parler de bouffées de chaleur à 14 heures ! Cependant, dès 1970, les féministes ont commencé à remettre en question le modèle médical orthodoxe de la ménopause et à le considérer comme une transformation positive.

Sa médicalisation a été perçue comme une conspiration de la gérontocratie « visant à produire une patiente soumise qui pourrait être soignée avec des médicaments ». Dans son livre *The Change*, Germaine Greer affirmait que « la ménopause est une période de deuil ». Il faut laisser à la femme ménopausée son temps de calme et sa mélancolie » [21].

Dans sa publication *Hot Flashes, Cold Science* en 2010, Louise Foxcroft a déclaré que les attitudes actuelles à l'égard de la ménopause ont été atteintes à travers le filtre de milliers d'années de chauvinisme rampant, de collusion, d'essais, d'erreurs et de secret [22].

La controverse et la polarisation des points de vue sur la gestion de la ménopause et le THM se sont encore approfondies après la publication d'essais majeurs sur le THM au tournant du nouveau millénaire.

Impact des grandes études sur le THM

Les premiers rapports de l'étude Women's Health Initiative (WHI) aux États-Unis en 2002 [23] et de la Million Women Study (MWS) au Royaume-Uni en 2003 [24] ont abouti à une baisse significative du recours au THM (de 80 %) en raison d'inquiétudes concernant les risques signalés d'événements cardiovasculaires et de cancer du sein.

La publication de ces deux études a été un choc pour les idées reçues. Avant cela, le THM était perçu de manière extrêmement positive en raison des résultats favorables d'études observationnelles, qui

conduisaient à ce que les femmes soient régulièrement conseillées sur l'utilisation du THM à des fins préventives ainsi que pour le soulagement des symptômes [25].

Bien que les risques absolus du THM sur les résultats de santé dans la WHI soient rares à très rares selon les normes communes, les données ont été présentées de manière alarmante sous forme de pourcentages plutôt que de chiffres absolus par les médias, et les risques s'appliquaient à tous les groupes d'âge. La baisse des prescriptions, notamment dans les soins primaires, a conduit de nombreuses femmes à « souffrir en silence » et à chercher d'autres solutions à leurs symptômes.

De nombreuses publications ultérieures de la WHI après le rapport initial ont démontré que les problèmes concernaient principalement les groupes d'âge plus âgés [26], et probablement dus aux types de molécules et aux doses particulières d'hormonothérapie utilisées dans la WHI. Pourtant, de nombreuses femmes et leurs prescripteurs étaient encore trop inquiets pour recommencer à utiliser le THM.

D'autres essais cliniques randomisés tels que l'étude Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [27], l'essai d'intervention précoce versus tardive avec l'estradiol (élite) [28] et l'étude danoise sur la prévention de l'ostéoporose (DOPS) [29], axés sur l'utilisation du THM chez les femmes à l'âge habituel de transition vers la ménopause avec des types plus récents de THM, a montré qu'il y avait peu de risques dans cette tranche d'âge. Malheureusement, ces études n'étaient pas à l'échelle de la WHI et n'ont donc pas pu évaluer de manière définitive l'impact sur les principaux critères de jugement tels que les événements cardiovasculaires, les fractures et la démence.

D'autres études sur le THM ont montré des résultats contredisant le WHI mais n'ont pas été incluses dans des recommandations. Par exemple, des études observationnelles majeures telles que l'étude de cohorte française E3N [30] ont démontré des risques plus faibles de cancer du sein avec un THM fait d'hormones naturelles (estradiol et progestérone) [31], mais ces données ont été exclues de la dernière analyse du Groupe collaboratif sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein. [32]. Au lieu de cela, le groupe de collaboration a mis l'accent sur les risques de cancer du sein plutôt que sur les avantages du THM et a exclu la majorité des données des études THM contenant de la progestérone micronisée plutôt que des progestatifs.

Certaines recommandations récentes présentent des perspectives qui contrastent, en particulier sur la question de la prévention primaire, avec les conclusions des méta-analyses Cochrane de référence. Par exemple, une revue Cochrane a montré que celles qui avaient commencé une THM moins de 10 ans après la ménopause présentaient une mortalité plus faible (risque relatif 0,70, intervalle de confiance à 95 % [ci] 0,52-0,95 ; preuves de qualité modérée) et une maladie coronarienne (composite de décès de causes cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non mortel) (risque relatif 0,52, IC à 95 % 0,29-0,96 ; preuves de qualité modérée), bien qu'ils présentaient toujours un risque accru d'accident thromboembolique veineux (TEV) (risque relatif 1,74, IC à 95 % 1,11- 2,73 ; preuves de haute qualité) par rapport au placebo ou à l'absence de traitement [33].

Compte tenu de la controverse en cours, il est clairement nécessaire de mener un essai clinique randomisé définitif à long terme dans lequel un THM bioidentique/biosimilaire est démarré chez des femmes à l'âge habituel de la ménopause et suivi pendant suffisamment longtemps avec un nombre suffisant pour évaluer les principales mesures de résultats, tels que les événements cardiovasculaires et le cancer du sein. Malheureusement, les coûts d'un tel essai seraient prohibitifs, et rendrait d'autant plus critiques les recommandations impartiales basées sur la littérature actuelle. La collecte continue de données de registres observationnels prospectifs et de haute qualité pourrait constituer la meilleure solution de compromis.

Les spécialistes de la ménopause devraient désormais s'efforcer de parvenir à une approche coordonnée de la collecte et de la fusion des données. Des sociétés telles que l'IMS pourraient coordonner ce «

ramassage » de données. Cette entreprise importante pourrait être financée par l'IMS Endowment for Education and Research (EER) et l'IMS pourrait servir de référentiel mondial pour ces informations. Cela faciliterait également la diffusion d'informations auprès des professionnels de la santé et du public, qui pourraient être utilisées pour influencer positivement la pratique clinique. Entre-temps, des revues systématiques complètes et des méta-analyses seront réalisées dans le cadre de la mise à jour des recommandations de l'IMS de 2016 sur le THM [34].

Justification de la gestion de la ménopause

Il est connu que, bien qu'elle fasse partie d'une progression naturelle au cours de la vie, la ménopause peut être associée à des symptômes pénibles qui ont un impact sur la qualité de vie personnelle, sociale et professionnelle. Bien que les symptômes classiques de la ménopause soient le syndrome vasomoteurs (SVM) tels que les bouffées de chaleur (BVM) et les sueurs nocturnes, ainsi que le syndrome génito-urinaires de la ménopause : SGUM (symptômes vulvo-vaginaux, sexuels et urinaires), de nombreux autres symptômes peuvent survenir à ce moment de la vie. Celles-ci peuvent être causées ou exacerbées par la perte d'œstrogènes mais peuvent également dépendre d'autres facteurs associés, par exemple génétiques/épigénétiques, tout comme la variation génétique au locus TACR3 est associée aux BVM (35). Chez les femmes asiatiques, les symptômes physiques tels que les courbatures et les douleurs articulaires ainsi que les symptômes psychologiques sont reconnus comme étant plus répandus que le SVM (36). Une revue systématique récente et une méta-analyse des données de prévalence à l'échelle mondiale ont révélé que l'inconfort articulaire et musculaire était les symptômes liés à la ménopause les plus répandus à 65,43 % (IC à 95 % : 62,51-68,29) [37].

Il y a eu une controverse considérable quant à ce qui constitue un véritable symptôme de la ménopause, ce qui a entraîné une incohérence quant aux résultats et aux meilleures mesures qui devraient être évalués dans les essais cliniques. Cela a conduit au développement récent d'un ensemble de résultats de base pour les symptômes vasomoteurs et génito-urinaires associés à la ménopause dans le cadre de l'initiative mondiale COMMA (38, 39).

Il existe également désormais de bonnes preuves que les femmes prédisposées au SVM sévère ont également une incidence plus élevée de maladies cardiovasculaires [40]. Bien qu'on ne sache pas encore si cette association est causale, il est important que le SVM et la santé cardiaque soient évalués lors d'un « contrôle de la ménopause », qui constitue une opportunité de dépistage, et peut être effectué systématiquement à l'aide de protocoles et d'algorithmes standardisés dans les soins primaires tels que ceux proposés dans une boîte à outils IMS [41].

La variété des symptômes liés à la ménopause peut avoir un impact significatif sur la santé physique, mentale et cognitive des individus ainsi que sur leurs relations personnelles et professionnelles. Plus récemment, il a été de plus en plus reconnu que ces symptômes peuvent avoir un impact profond sur les performances sur le lieu de travail, entraînant une réduction de la productivité des individus et des entreprises, une perte d'efficacité et même une perte d'emploi [42]. Une proportion de femmes passera par la ménopause avec peu ou pas de symptômes et n'auront donc pas besoin de traitement. Cependant, la diffusion généralisée de fausses informations peut encourager certaines de ces femmes à demander un THM à leur professionnel de la santé uniquement pour maintenir la qualité de leur peau, de leurs ongles et de leurs cheveux et/ou pour des bénéfices potentiels en prévention primaire tels que la santé cardiovasculaire et cérébrale, pour lesquels il n'existe pas d'informations disponibles. C'est l'une des questions clés qui a récemment suscité une controverse étant donné que le THM n'est actuellement pas recommandé uniquement pour la prévention primaire, bien que dans un certain nombre de pays, il existe une autorisation pour la prévention de l'ostéoporose.

L'utilisation du THM ne doit pas être considérée comme une stratégie anti-âge. Cela souligne la nécessité pour les femmes de recevoir des informations fiables sur les raisons pour lesquelles et dans quel but le THM peut ou ne peut pas être fourni.

Une prise en charge holistique adoptant une approche biopsychosociale lors de cette étape clé de la vie d'une femme permet d'optimiser la santé pour une meilleure qualité de vie. Cette approche comprend la prévention primaire des maladies chroniques par une alimentation saine, un mode de vie actif et une vaccination préventive (par exemple contre le pneumocoque, le zona), un dépistage opportun et approprié des maladies chroniques et des cancers, l'évitement des substances nocives telles que la cigarette, l'alcool excessif, l'engagement social et se concentrer sur le bien-être mental.

C'est peut-être tout ce qui est nécessaire, ou tout ce qui est disponible dans certains pays et régions, pour vieillir en bonne santé, et les femmes qui font ce choix ne devraient pas se sentir obligées de médicaliser leur ménopause, comme le décrit une étude récente sur la gestion de la ménopause. [43]. Cependant, il est tout aussi important que les symptômes pénibles et les séquelles potentielles de la ménopause ne soient pas banalisés [1].

La ménopause peut également être gérée efficacement grâce à des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) fondées sur des données probantes, à l'hypnothérapie et à des médicaments pharmacologiques non hormonaux, dont les femmes doivent toutes être informées. Ces options devraient être rendues plus facilement accessibles compte tenu des preuves croissantes de leurs avantages, en particulier pour ceux qui ne peuvent pas ou choisissent de ne pas utiliser le THM (41, 43-45).

De nombreuses thérapies complémentaires sont actuellement utilisées par les femmes comme traitements de première intention pour gérer la ménopause avant de demander l'aide d'un professionnel, mais souvent avec peu de preuves de leur efficacité et de leur sécurité. Bien qu'il soit peu probable que ces préparations soient nocives, elles peuvent parfois être associées à des effets indésirables importants et manquent souvent d'efficacité. La recherche en cours sur les thérapies complémentaires est justifiée étant donné qu'il existe des données favorables provenant de petits essais cliniques, mais une réglementation appropriée de la vente de ces produits est essentielle pour garantir une gestion éthique, sûre et rentable de la ménopause (44, 45).

Les 5 règles de la prescription du THM

L'objectif de cette section du Livre blanc est d'interroger certaines des principales questions controversées qui sont apparues au cours des dernières années et ont conduit à beaucoup de confusion parmi les professionnels de la santé et les femmes cherchant un traitement pour des problèmes liés à la ménopause. L'objectif n'est pas de reproduire les récentes directives pratiques de prescription du THM qui peuvent déjà être trouvées dans diverses boîtes à outils et déclarations de position [34, 41, 46], et qui seront également disponibles dans les recommandations mises à jour de l'IMS, et dans une mise à jour ultérieure prévue du consensus mondial des sociétés [47].

À qui s'adresse le THM ?

Le THM est classiquement indiqué pour les femmes ménopausées naturellement et chirurgicalement qui présentent des symptômes vasomoteurs et/ou vulvo-vaginaux pénibles.

Faut-il prescrire un THM aux femmes asymptomatiques ?

Il y a eu une controverse considérable quant à savoir si les femmes asymptomatiques devraient se voir prescrire un THM. Bien que le THM soit principalement indiqué pour soulager les symptômes pénibles de la ménopause, il est souvent présenté à tort aux femmes comme un « élixir de jeunesse ».

Il existe de bonnes preuves que le THM réduit l'incidence de l'ostéoporose et le risque de fractures liées à l'ostéoporose, et dans certains pays – par exemple aux États-Unis, en Australie et en France – il s'agit d'une indication du THM.

Il existe également de bonnes données soutenant son utilisation pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires, ayant ainsi un impact positif sur l'espérance de vie, mais le THM n'est actuellement autorisé nulle part dans le monde pour cette indication.

De nombreuses autres femmes pourraient bénéficier du THM pour lesquelles il n'est pas indiqué selon l'indication. Par exemple, les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée et de ménopause précoce, peuvent avoir besoin d'un THM pour soulager leurs symptômes, mais devraient également le recevoir à des fins de prévention primaire.

Cependant, les résultats de la recherche concernant l'impact du THM sur la cognition et la démence sont considérablement moins fiables et nécessitent des recherches plus approfondies.

Ces questions ont toutes été examinées de manière approfondie dans les quatre derniers livres blancs IMS de la Journée mondiale de la ménopause sur l'insuffisance ovarienne prématurée [48], la santé osseuse [49], la santé cognitive [50] et la santé cardiovasculaire [51].

Faut-il prescrire du MHT aux femmes médicalement à haut risque ?

Comme toujours dans de telles situations, les avantages du traitement des symptômes gênants sur la qualité de vie d'une femme doivent être mis en balance avec les risques potentiels associés au THM. La définition du « risque acceptable » peut varier considérablement selon les professionnels de la santé et les patients.

Par exemple, le THM est classiquement contre-indiqué chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et d'un cancer de l'endomètre. Cependant, en fonction du degré d'impact sur la qualité de vie et de l'efficacité et de la tolérabilité des alternatives non hormonales, certaines femmes peuvent être disposées à accepter le risque d'utiliser ou de recommencer à utiliser le THM, en particulier chez celles traitées pour un cancer à un stade précoce. [52].

Chez les femmes ayant des antécédents d'ATE (accident thrombo-embolique), le THM peut être envisagée si elle a été provoquée par certaines circonstances, par exemple une intervention chirurgicale majeure ou une immobilité prolongée, et l'utilisation concomitante d'un anticoagulant pour la prophylaxie de la TEV pourrait être envisagée.

Des projets sont en cours pour développer des critères d'éligibilité médicale pour le THM, conformément aux directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la contraception, afin de fournir des conseils spécifiques et gradués pour une variété de scénarios de cas cliniques différents. Ces recommandations sur les critères d'éligibilité médicale seront probablement utiles à l'avenir, mais sont encore en développement et nécessitent un consensus et une application universels (53, 54).

Quels types et doses de THM ?

Les facteurs qui déterminent le type et la dose de MHT généralement prescrits par les professionnels de la santé sont les suivants :

- préférence du patient ;

- présence ou absence utérine ;
- besoins en matière de contraception ;
- le type et la gravité des symptômes ;
- comorbidités.

Les algorithmes de prescription récemment publiés [41] guident très clairement la prescription des professionnels de santé en ce qui concerne ces facteurs.

Le but de cette section est d'examiner de manière critique certaines des controverses qui ont surgi récemment en ce qui concerne le type et la dose recommandés de THM.

Le type d'œstrogène est-il important ?

Il existe quatre types d'œstrogènes naturellement présents chez l'être humain : estrone, estradiol, estriol et estétrol. Certains prétendent, en particulier parmi ceux qui font la promotion d'une hormonothérapie bio-identique composée, que le remplacement de ces œstrogènes dans les proportions correctes est important pour optimiser l'efficacité et la sécurité du THM. Cette affirmation n'a pas été prouvée et reste l'une des nombreuses préoccupations concernant la sécurité et l'efficacité de l'hormonothérapie bio-identique composée.

Le THM systémique régulé contient classiquement des œstrogènes équin conjugués (CEE), de l'estradiol et du valérate d'estradiol. Plus récemment, l'estétrol a été étudié comme traitement contre le SVM dans le cadre d'essais cliniques et est susceptible d'être mis sur le marché, comme il l'a été pour la contraception. Le THM vaginal contient généralement de l'estradiol, de l'estriol ou, plus récemment, de la déhydroépiandrostérone (prastérone).

Un modulateur systémique oral sélectif des récepteurs des œstrogènes (ospémifène) et un laser CO2 et erbium ont également été commercialisés pour les symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale (VVA)/du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). Malgré les résultats encourageants d'études observationnelles et non contrôlées, les essais cliniques randomisés contrôlés sur la thérapie au laser pour l'AVV/SGUM n'ont pas encore confirmé les avantages par rapport au laser fictif.

Il existe très peu d'études comparatives évaluant si un type d'œstrogène systémique ou local couramment utilisé dans le THM, tel que les œstrogènes conjugués équin (CEE) par rapport à l'œstradiol, est supérieur à un autre pour soulager les symptômes de la ménopause. L'œstrone et l'estriol sont des œstrogènes biologiquement plus faibles que le CEE et l'œstradiol, mais ils ne sont généralement pas commercialisés pour le THM systémique.

L'évolution récente vers l'utilisation d'estradiol cutané ou transdermique (patches/gels/sprays) est étayée par des preuves issues d'études observationnelles et cas-témoins sur la réduction du risque d'ATE [55]. Cependant, il existe souvent des variations considérables des concentrations sériques d'estradiol chez les femmes traitées par la même préparation cutanée (qui peuvent varier d'un facteur 10), ainsi que de grandes différences interindividuelles. La réponse d'une femme à la même dose peut donc être difficile à prédire.

L'efficacité du THM cutané repose sur une perméabilité suffisante du stéroïde à travers la peau. L'alimentation, l'alcool, la consommation de drogues, le tabagisme, l'activité physique et le stress peuvent tous provoquer des modifications rapides et transitoires du flux sanguin périphérique, de l'absorption et du métabolisme. Il peut également y avoir des variations circadiennes du flux sanguin cutané, avec des niveaux plus élevés le soir, améliorant l'absorption (56).

Compte tenu de toutes ces variables, une préparation cutanée n'est pas toujours la meilleure option pour un individu. S'il n'y a pas de facteurs de risque particuliers (par exemple obésité, antécédents d'ATE), il n'y a guère de raisons pour lesquelles des œstrogènes oraux ne pourraient pas être prescrits. Un choix éclairé par le patient doit toujours prévaloir.

Les types de progestatifs sont-ils importants ?

Il existe désormais de nombreuses preuves que la progestérone micronisée et les progestatifs biologiquement similaires (par exemple la dydrogestérone) semblent avoir des avantages métaboliques et éventuellement mammaires par rapport aux progestatifs androgènes [30, 55, 57, 58]. Bien que cela ne soit pas encore reflété dans les directives réglementaires ou dans les recommandations, cela peut faire une différence considérable dans l'individualisation du traitement.

Le choix du progestatif peut également être particulièrement important d'un point de vue psychologique chez les femmes ayant des antécédents de syndrome prémenstruel (SPM)/trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) qui présentent souvent une intolérance aux progestatifs [59]. Chez ces patients, il peut également être nécessaire de réduire la dose et la durée de la progestérone micronisée, par exemple 7 à 10 jours par mois à 100 mg (au lieu de 200 mg) dans le cadre de schémas thérapeutiques séquentiels de THM. Cependant, pour les femmes intolérantes aux progestatifs et recevant ces doses et schémas thérapeutiques sous-optimaux, une surveillance régulière par échographie et/ou biopsie de l'endomètre est essentielle pour exclure une hyperplasie ou un carcinome de l'endomètre [60]. L'administration vaginale de progestérone micronisée peut être encore mieux tolérée par les patientes « sensibles aux progestatifs », mais elle est hors AMM dans la plupart des pays pour le THM. D'autres options incluent l'administration utérine de progestatif (lévonorgestrel) à partir d'un dispositif intra-utérin et le complexe oral d'estrogène sélectif des tissus (TSEC) (CEE/bazédoxifène), bien que ce dernier ne soit actuellement autorisé que dans quelques pays.

Les doses d'estrogènes et de progestatifs sont-elles importantes ?

Estrogène. Il y a eu récemment un nombre croissant de rapports de cas préoccupants de femmes se voyant prescrire des doses d'œstrogènes bien en dehors de la plage de doses autorisées. Il n'est pas rare de voir trois à quatre fois la dose maximale recommandée de patchs et de gels systémiques d'estradiol, parfois utilisés en combinaison avec plusieurs voies d'administration.

Bien qu'il existe certaines preuves selon lesquelles des doses plus élevées sont nécessaires pour obtenir une stabilisation et une suppression du cycle endogène chez les femmes souffrant de SPM/TDPM et de dépression péri ménopausique [61, 62], ou lorsque l'absorption est faible, il est important de respecter le principe de prescription à la dose minimale pleinement efficace lorsque cela est possible. Des doses plus élevées d'œstrogènes sont également généralement nécessaires chez les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et de ménopause précoce afin d'obtenir un soulagement complet des symptômes et une minéralisation osseuse optimale [48].

Les doses d'estradiol nécessaires pour obtenir un soulagement conventionnel adéquat des symptômes vasomoteurs et une protection osseuse sont en réalité assez faibles (1 à 2 mg d'estradiol par voie orale, 25 à 50 µg de patchs ou 1 à 2 pression de gel d'œstrogène), et bien qu'il existe une dose– effet de réponse à la fois pour le SVM et la densité osseuse, des bénéfices peuvent même être obtenus avec des formulations de THM à très faible dose contenant 0,5 mg d'estradiol par voie orale ou 14 µg par voie transdermique [63-65].

La justification du principe de l'utilisation de doses plus faibles de THM pour obtenir des bénéfices adéquats est la moindre probabilité d'effets indésirables des œstrogènes (par exemple, sensibilité des seins, ballonnements, problèmes de saignement), y compris un risque plus faible d'ATE avec les œstrogènes oraux et d'accident vasculaire cérébral, même avec œstrogène transdermique [66]. Bien qu'il n'ait pas été prouvé que le risque de cancer du sein hormono-dépendant dépend de la dose, une utilisation excessive du THM pourrait potentiellement augmenter le risque. L'absence de preuve n'est pas nécessairement une preuve d'absence.

Les niveaux supra physiologiques d'œstrogènes confèrent également un risque de diminution soudaine de l'efficacité du traitement, appelée « tachyphylaxie », en raison de l'insensibilité des récepteurs d'œstrogènes. Bien que cela ne soit pas courant, cela peut se produire même avec des doses élevées d'œstrogène transdermique [67], ainsi qu'avec des pellets (œstrogène implanté). Ce risque peut être atténué en prescrivant des œstrogènes aux doses minimales (pleinement) efficaces. Les pellets d'œstrogène ne sont pas autorisés et nécessitent une meilleure réglementation, mais avec une surveillance prudente des niveaux d'œstrogènes, ils peuvent constituer une option dans certains pays pour les quelques femmes dont les symptômes ne répondent pas aux préparations orales et cutanées.

Progestatif. Il est important de rappeler que la dose de progestatif utilisée assure une protection endométriale adéquate selon les recommandations standards [41], sauf s'il est absolument nécessaire de réduire la dose chez les femmes intolérantes au progestatif [68]. Ceci est particulièrement important avec les schémas thérapeutiques séquentiels de THM où l'incidence de l'hyperplasie a tendance à être plus élevée avec une utilisation à long terme, même avec des schémas posologiques standard (69). Les doses typiques utilisées avec les doses standard d'œstrogène dans le THM comprennent 200 mg de progestérone micronisée/10 mg de dydrogestérone pendant 12 à 14 jours dans un régime séquentiel, ou 100 mg de progestérone/5 mg de dydrogestérone dans des régimes combinés.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est un autre moyen de fournir une protection efficace de l'endomètre ainsi qu'une contraception, bien qu'il ne soit pas autorisé pour la protection de l'endomètre dans tous les pays. D'autres options possibles pour éviter ou minimiser l'intolérance aux progestatifs incluent les TSEC contenant une combinaison de CEE/bazédoxifène [70] et le régulateur sélectif de l'activité œstrogénique tissulaire (STEAR) tibolone [71]. Malheureusement, malgré la nécessité de disposer de plus d'options pour personnaliser le THM, ces produits ne sont autorisés que dans quelques pays.

Des résultats récents de l'étude ELITE indiquent qu'il peut y avoir un risque accru d'hyperplasie de l'endomètre avec un gel vaginal de progestérone séquentiel, même avec une dose relativement faible d'estradiol de seulement 1 mg (72). Bien que le gel vaginal de progestérone ne soit plus autorisé pour la protection de l'endomètre, si la progestérone est administrée par voie vaginale, quelle que soit la formulation, des doses similaires à celles de la progestérone orale doivent être utilisées et une surveillance de tout saignement imprévu doit être instaurée rapidement, comme décrit précédemment. Si la dose d'œstrogène est augmentée, il est important que la dose de progestatif soit également augmentée proportionnellement pour assurer une protection endométriale suffisante, bien qu'il existe peu de preuves démontrant que les femmes utilisent des doses plus élevées en dehors de la licence du produit [73]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour guider le dosage correct de progestérone lorsque des doses plus élevées d'œstrogènes sont utilisées, comme chez les femmes souffrant de IOP.

Surveillance des doses de THM

Le principe de prescription ici est que nous devons « traiter d'abord le patient, pas le résultat ». En tant que tel, si une patiente ménopausée à l'âge habituel utilise le THM uniquement pour soulager ses symptômes et qu'elle obtient un soulagement complet de ses symptômes sans aucun effet indésirable, il n'est alors pas nécessaire de vérifier systématiquement ses niveaux d'hormones.

Les situations dans lesquelles un profil hormonal pourrait être utile pour « surveiller le THM » sont les suivantes :

- soulagement inadéquat des symptômes 6 à 12 semaines après le début du THM ;
- effets indésirables persistants 6 à 12 semaines après le début du THM ;

- utilisation du THM chez les femmes souffrant d'IOP et de ménopause précoce (en particulier avec l'un ou les deux problèmes mentionnés ci-dessus, ou s'il existe des inquiétudes concernant une minéralisation osseuse inadéquate lors d'un examen d'absorptiométrie à rayons X biénergie).

Il est important de noter que les taux d'œstradiol sont mieux interprétés avec des préparations transdermiques, car les œstrogènes oraux sont métabolisés en partie en estrone. La spectrométrie de masse est la meilleure méthode pour mesurer les niveaux d'œstradiol, mais elle n'est pas toujours disponible.

Pourquoi les femmes se tournent-elles encore vers le traitement hormonal bio-identique (médicaments non contrôlés) composé dans certains pays ?

La manière alarmante avec laquelle les risques du THM dans l'étude WHI et d'autres études ont été rendus publics a conduit les femmes à se tourner vers d'autres options pour gérer leurs symptômes pénibles de la ménopause, même si dans l'étude WHI, les femmes avaient en moyenne plus de 10 ans dépassé pour l'âge habituel de la ménopause au moment de leur recrutement (âge moyen 63 ans) [23]. L'une de ces options était l'hormonothérapie basée sur les plantes, qui a été commercialisée comme étant sensiblement différente et plus naturelle que le THM réglementé de manière conventionnelle et promue par diverses célébrités médiatiques et médecins en médecine douce.

La promotion de ces préparations sans licence repose souvent sur l'idée qu'elles pourraient être précisément personnalisées en termes de dose et de variété grâce à des tests préalables des taux sériques et salivaires de diverses hormones. Cette notion n'est pas étayée par des recherches empiriques qui montrent que les niveaux d'hormones ovariennes d'une femme, en particulier pendant la périménopause, peuvent varier considérablement au cours d'un cycle menstruel (74). En outre, l'exactitude et la fiabilité des tests salivaires de stéroïdes sexuels n'ont pas été établies.

Malgré une confiance récemment améliorée dans l'hormonothérapie conventionnelle, la prescription de variétés composées à base de plantes se poursuit dans un certain nombre de pays, notamment aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Afrique du Sud et en Australie.

La déclaration de consensus mondiale révisée sur le THM indique que « l'utilisation d'une hormonothérapie composée sur mesure n'est pas recommandée en raison du manque de réglementation, de tests rigoureux de sécurité et d'efficacité, de standardisation des lots et de mesures de pureté » [47, p.314].

Plus récemment, la déclaration scientifique de l'Endocrine Society et des National Academies of Sciences, Engineering and Medicine a révélé qu'il n'y avait aucune justification pour la prescription systématique de thérapies hormonales personnalisées non réglementées, non testées et potentiellement nocives, et que des cas de cancer de l'endomètre avaient été rapportés en raison d'un progestatif inadéquat [75–77].

Il est donc important que les agences de santé, les sociétés médicales et les professionnels de la santé informent les femmes des avantages potentiels des THM composés de molécules identiques à celles produites par le corps, et dont l'efficacité et la sécurité ont été rigoureusement testées.

La prescription de testostérone chez les femmes est-elle devenue excessive ?

Jusqu'à relativement récemment, la testostérone était considérée exclusivement comme une hormone masculine, même si elle est également produite de manière endogène chez les femmes et n'était pas recommandée pour son usage chez la femme.

En fait, aucune préparation n'était autorisée pour l'usage féminin pendant la ménopause jusqu'à très récemment, lorsque la Therapeutic Goods Administration en Australie a autorisé l'utilisation d'une crème à 1 % de testostérone pour les femmes souffrant d'un hypodésir sexuel acquis (HDSA), une diminution de libido altérant la qualité de vie.

La plupart des prescriptions de testostérone chez les femmes dans le monde sont encore hors AMM, avec un titrage des préparations de testostérone masculine en doses féminines, généralement au 1/10ème, conçues pour atteindre des niveaux totaux de testostérone dans la plage physiologique féminine.

Il existe désormais de bonnes données sur l'efficacité et la sécurité du traitement de l'HDSA par la testostérone dans la ménopause naturelle et chirurgicale, avec ou sans THM « standard E + P » provenant d'un certain nombre d'essais contrôlés randomisés et de revues systématiques et méta-analyses [78, 79]. Bien qu'il existe des preuves de l'innocuité et de l'efficacité de la testostérone utilisée seule pendant la ménopause, il est généralement recommandé de commencer un THM conventionnel avant d'envisager l'utilisation de testostérone en cas de symptômes persistants d'HDSA afin de garantir que les femmes sont bien estrogénisées, en particulier par voie vaginale, avant que leur libido ne soit améliorée. La déclaration de consensus mondial sur la testostérone chez les femmes recommande de suivre une approche biopsychosociale pour décider si la prescription de testostérone est indiquée (80).

Cependant, il existe encore peu de preuves sur les bénéfices potentiels de la testostérone chez les femmes souffrant d'autres problèmes associés à la ménopause, tels que la cognition, l'humeur, l'énergie et la qualité de vie en général, même si ceux-ci sont également présentés par les médias comme des bénéfices potentiels de la testostérone. [81]. En attendant les données d'études correctement conçues pour mieux évaluer ces résultats, la principale indication de la testostérone chez les femmes devrait rester pour l'HDSA, et tout autre bénéfice qui en résulte devrait être considéré comme secondaire (82).

Quand faut-il démarrer et arrêter le THM ?

Le moment du début du THM est également une question controversée dans les soins de la ménopause. Le THM a été principalement étudié chez les femmes ménopausées (c'est-à-dire généralement 12 mois après la dernière période menstruelle) ou, dans certaines études, en périménopause tardive (c'est-à-dire après 6 mois d'aménorrhée avec des taux de FSH significativement élevés).

Faut-il commencer le THM avant la ménopause ?

Commençant jusqu'à 10 ans ou plus avant les dernières règles, la périménopause est une phase souvent négligée et mal gérée du parcours de vie d'une femme. Les femmes en périménopause connaissent souvent l'apparition de divers symptômes liés à la ménopause et au cycle, qui peuvent commencer des années avant la ménopause avec la réduction de la réserve ovarienne. Une enquête récente a montré que les femmes présentant des symptômes « hors temps », c'est-à-dire des changements ou des symptômes du cycle menstruel liés à la périménopause avant qu'une personne ne s'y attende, peuvent conduire à de moins bonnes notes sur les mesures de stress, de satisfaction et de santé [83].

Prescrire un THM pendant la périménopause peut être difficile car les fluctuations des taux hormonaux peuvent entraîner des épisodes de déficit en œstrogènes rapidement suivis d'épisodes d'excès d'œstrogènes. Les augmentations de l'estradiol et les irrégularités du cycle pendant la transition vers la ménopause peuvent être dues à une hyperestrogénie ou une insuffisance lutéale qui semblent être déclenchés par des taux prolongés d'hormone folliculo-stimulante (FSH) élevés en phase folliculaire avec le recrutement de plusieurs follicules simultanément (84).

Le THM reste une option pour ces femmes si elles présentent des symptômes, sachant que le THM est non conforme à cette phase de la vie. Des recherches beaucoup plus approfondies sont nécessaires pour déterminer les schémas thérapeutiques optimaux pour les femmes en périménopause. Les thérapies séquentielles sont préférables, mais même celles-ci peuvent provoquer des saignements irréguliers.

Une autre option chez les femmes en périménopause qui n'ont pas de contre-indications est le contraceptif oral combiné conventionnel à base d'éthinylestradiol, ou les nouveaux contraceptifs oraux combinés à base d'estradiol ou d'estétrol. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est une autre option

très utile à l'heure actuelle et peut être utilisé en association avec des œstrogènes si le THM est nécessaire.

Une autre option pourrait consister à combiner un agoniste ou un antagoniste de la gonadolibérine (GnRH) pour supprimer l'activité ovarienne résiduelle avec un « ajout » de THM. De tels produits combinés existent déjà pour traiter les problèmes de saignement associés aux fibromes et à l'endométriose.[85].

Des alternatives non hormonales, par exemple les antagonistes des récepteurs de la neurokinine (NK), pourraient en théorie être envisagées, mais elles n'ont pas encore fait l'objet de recherches chez les femmes en périménopause et ne répondraient pas aux irrégularités du cycle menstruel ou à la nécessité d'une contraception.

Le THM devrait-il être instauré chez les femmes âgées bien après la transition vers la ménopause ?

La plupart des recommandations recommandent la prudence lorsqu'il s'agit de prescrire un THM de novo aux femmes de 60 ans ou plus [34, 46]. Cet avis découle d'études telles que la WHI, dans lesquelles les femmes commençant un THM dans la soixantaine et, en particulier, après 70 ans, présentaient une incidence plus élevée d'événements thromboemboliques cardiovasculaires artériels et veineux, d'accidents vasculaires cérébraux et de cancer du sein que les femmes dans la cinquantaine.

La plupart des femmes de ce groupe d'âge plus âgé ont peu ou pas de BVM et tout symptôme AVV/SGUM peut être traité efficacement avec des thérapies vaginales aux œstrogènes. Dans le même temps, il est important de reconnaître que jusqu'à 30 à 40 % des femmes dans la soixantaine et 10 à 15 % dans la septantaine signalent des BVM gênants [86, 87]. L'apparition d'un SVM dans ces groupes d'âge doit être étudiée en fonction de la présentation clinique, afin d'exclure des étiologies telles que l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome.

Certaines femmes de plus de 60 ans recherchent de manière non conventionnelle un traitement contre l'ostéoporose par THM parce qu'elles souhaitent éviter les préparations non hormonales préservant les os en raison de leurs effets indésirables ; pour prendre une décision éclairée, la balance bénéfice-risque de toutes les préparations doit être soigneusement pesée [49].

Des problèmes surviennent particulièrement lorsque des femmes, symptomatiques ou non, demandent à leur professionnel de la santé de commencer un THM parce qu'elles estiment avoir raté l'occasion d'utiliser ce THM dans la cinquantaine, en raison des inquiétudes soulevées par les études WHI/MWS ou parce que leur THM a été interrompue « prématurément » par leurs professionnels de la santé.

Ces femmes doivent être informées que commencer le MHT de novo n'est pas conventionnellement recommandé. Cependant, si le THM doit être instauré, il est important que de très faibles doses soient prescrites, idéalement avec des œstrogènes cutanés, afin d'éviter les effets indésirables ; par exemple, des patchs de 25 µg d'estradiol, 1 pression de gel d'estradiol ou 1 spray d'estradiol par voie transdermique, avec 100 mg de progestérone micronisée ou 5 mg de dydrogestérone pour la protection de l'endomètre.

Quand faut-il arrêter le THM ?

La plupart des autorités réglementaires telles que l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA), l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis conseillent toujours d'utiliser le THM à la dose la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour soulager les symptômes. , parce que le THM peut augmenter le risque de certains cancers, d'ATE et d'accidents vasculaires cérébraux, et parce que les risques augmentent avec la durée d'utilisation du THM. Cependant, il existe désormais un accord universel parmi les sociétés nationales et internationales de ménopause selon laquelle des limites arbitraires ne devraient pas être imposées à la durée d'utilisation du THM [34, 46, 47].

Les principes directeurs de l'IMS sur le THM stipulent qu' « il n'y a aucune raison d'imposer des limitations obligatoires à la durée du THM ». « La décision de poursuivre ou non le traitement doit être laissée à la discrétion de la femme bien informée et de son médecin, en fonction des objectifs spécifiques et d'une estimation objective des bénéfices et des risques individuels en cours » [34, p.111].

Ainsi, la gestion moderne de la ménopause devrait inclure la personnalisation de la durée d'utilisation du THM.

Pourquoi le THM est-il important ?

Sommes-nous en train de surmédicaliser la ménopause ?

La ménopause en soi ne nécessite pas de traitement, mais les symptômes pénibles et les affections qui peuvent y être associés justifient un traitement. L'indication actuelle d'utilisation du THM est le traitement du SVM et du SGUM. On estime que 80 % des femmes souffrent de SVM, 25 % d'entre elles souffriront de BVM sévères et que la durée médiane des symptômes est de 8 à 10 ans (ce qui signifie que la moitié des femmes ressentiront ces symptômes pendant plus de 8 à 10 ans) [88]. Le THM a également une indication de deuxième intention pour le traitement de l'ostéoporose dans certains pays, et à l'âge de 80 ans, jusqu'à 50 % des femmes souffriront d'ostéoporose si elles ne sont pas traitées.

Il est important d'informer les femmes dès le début que les symptômes de la ménopause tels que le SVM et les troubles du sommeil [89], les sautes d'humeur et le brouillard cérébral s'améliorent généralement avec le temps et peuvent ne pas nécessiter de traitement [50]. La difficulté est de savoir quand ces symptômes s'amélioreront, et il est important de ne pas laisser les femmes souffrir indéfiniment si une approche conservatrice est adoptée.

Il est bien connu que la transition vers la ménopause peut souvent être associée à un certain nombre d'autres symptômes pénibles tels qu'un manque d'énergie et des douleurs musculo-squelettiques, et que le THM peut également avoir un impact positif sur ces symptômes. Avant de prescrire, les symptômes prédominants doivent être identifiés et des objectifs réalistes fixés quant au degré d'amélioration attendu, ainsi qu'au délai de réponse attendu au traitement. L'objectif ultime est de donner aux femmes les moyens de disposer d'informations fondées sur des données probantes pour qu'elles puissent faire un choix individualisé qui leur convient.

Devrions-nous recommander des alternatives non hormonales à la place ou en complément du THM ?

Plus l'arsenal d'options de traitement est large, plus il est facile d'individualiser/personnaliser le traitement. Comme mentionné précédemment, tout traitement médical doit être étayé par une optimisation du mode de vie, de l'alimentation, de l'exercice physique, une réduction de la consommation d'alcool et l'évitement ou l'arrêt du tabac.

Les femmes présentant des problèmes pénibles liés à la ménopause devraient toutes se voir proposer des options non hormonales et hormonales fondées sur des preuves, sûres et efficaces (41). Les options doivent être adaptées aux souhaits et aux antécédents médicaux de l'individu – certaines femmes peuvent souhaiter éviter les thérapies hormonales ou peuvent y être contre-indiquées.

La difficulté réside dans le manque d'options thérapeutiques non hormonales autorisées, ce qui entraîne une utilisation non conforme de traitements tels que les antidépresseurs pour le SVM. Les recommandations Nice de 2015 ont clairement indiqué que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ne doivent pas être utilisés comme traitement de première intention du SVM chez les femmes qui n'ont aucune contre-indication au THM [90].

Des recherches récentes ont abouti à une nouvelle classe de médicaments, les antagonistes des récepteurs NK, qui sont déjà autorisés dans certains pays pour le traitement du SVM [91,92]. Cela

constitue une autre option autorisée pour cibler les symptômes de la ménopause, facilitant ainsi la personnalisation du traitement.

Domaines thérapeutiques où les besoins en THM ne sont pas satisfaits

Il existe toujours d'importants domaines non satisfaits en médecine de la ménopause dans lesquels la THM pourrait être d'un grand bénéfice, soit parce que les sujets sont considérés comme tabous, soit parce que la recherche et le développement n'ont pas été axés sur ces domaines :

- SGUM et santé sexuelle : bien qu'il existe aujourd'hui de nombreux produits pour la prise en charge des symptômes du SGUM, les femmes sont encore très réticentes à se manifester pour faire traiter ces symptômes, en raison de l'embarras du patient, de la réticence du médecin pour ouvrir la conversation et banaliser l'impact de ces symptômes [93]. La gestion des problèmes de santé sexuelle tels que l'HDSA en utilisant une approche bio-psycho-sexuelle avec des produits androgènes autorisés pour un usage féminin lorsque cela est nécessaire sont tout aussi importantes (94).
- IOP/ménopause précoce : ces sujets restent préoccupants en raison du manque de sensibilisation du public et des professionnels de santé en général quant à l'impact que ces pathologies peuvent avoir, non seulement sur la qualité de vie mais également sur la santé à long terme. Il est impératif que les femmes susceptibles d'avoir des problèmes d'IOP/ménopause précoce soient encouragées à se présenter tôt afin qu'elles puissent être diagnostiquées et prises en charge efficacement par le THM, sauf contre-indication médicale. Les livres blancs et les lignes directrices mises à jour sont importants mais efficaces seulement s'il y a une diffusion et une traduction adéquates des informations à l'échelle mondiale. La ligne directrice IOP de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) est en cours de mise à jour et sera bientôt diffusée [95].
- Périménopause : bien que ce sujet ait déjà été abordé, il est important de souligner qu'en plus des symptômes liés à la ménopause, cette période de la vie d'une femme peut également être associée à des troubles menstruels pénibles, au SPM/TDPM et à des problèmes de santé sexuelle difficiles qui nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée [96].
- Ménopause iatrogène due à des :
 - Causes bénignes/cancers non hormono-dépendants – il est préoccupant de constater que de nombreuses femmes qui pourraient utiliser le THM après une ménopause iatrogène induite par une pathologie bénigne ou non hormono-dépendante ne se voient toujours pas le proposer. Les risques à court et à long terme de l'IOP et de la ménopause précoce sur la qualité de vie, la multimorbidité et la mortalité sont désormais bien reconnus, notamment après une ovariectomie bilatérale [97]. Pendant trop longtemps, le traitement du cancer s'est concentré uniquement sur l'amélioration de la longévité. Bien que la longévité soit importante, elle ne signifie pas grand-chose sans une qualité de vie générale et sexuelle optimale [98].
 - Cancers hormono-dépendants – la recherche sur les options de traitement pouvant être utilisées après une tumeur maligne hormono-dépendante est attendue depuis longtemps [98]. Il est encourageant de constater que des recherches sont désormais menées sur certaines options thérapeutiques non hormonales, par exemple les antagonistes des récepteurs NK qui peuvent potentiellement être utilisés chez les femmes ayant des antécédents de tumeur maligne à récepteurs hormonaux positifs et qui sont contre-indiquées pour l'utilisation du THM

Où peut-on obtenir un THM ?

Les femmes des pays à revenu faible ou intermédiaire ont un accès limité, voire inexistant, au THM – que peut-on faire ?

Une grande partie de ce qui est écrit sur le THM suppose qu'il est universellement accessible, ce qui n'est certainement pas le cas. Dans un certain nombre de pays, peu ou pas d'options de THM sont disponibles.

Même là où le THM est disponible, l'expertise fait souvent défaut pour le prescrire de manière efficace, sûre et éthique. En tant que tel, il est important d'utiliser des approches pragmatiques, sensibles à la région/au pays/à la culture pour gérer la ménopause (99).

Les sociétés nationales et internationales de ménopause jouent un rôle important en dispensant une formation en THM et en soins de la ménopause. L'IMS s'adresse actuellement à 64 sociétés affiliées à la ménopause par l'intermédiaire du Conseil des sociétés affiliées à la ménopause (CAMS) et à des membres dans 90 pays qui peuvent donner des conseils sur les approches optimales pouvant être utilisées dans des contextes nationaux et régionaux pour gérer la ménopause.

Le CAMS propose une boîte à outils innovante pour démarrer une société de ménopause ainsi qu'un programme Holding Hands dans lequel les petites sociétés sont soutenues par des sociétés plus grandes. Les webinaires mensuels « Menopause Hour » proposent une éducation dans les langues locales sur des questions d'importance nationale et régionale. Ces programmes ont fourni des conseils essentiels pour la formation et la croissance continue des sociétés de ménopause à travers le monde. Des sociétés de ménopause démarrent désormais dans des régions du monde comme l'Afrique et le Moyen-Orient où il existait peu ou pas de sociétés de ménopause. La croissance continue des sociétés de ménopause à travers le monde est d'une importance vitale pour répondre au besoin critique non satisfait de formation des professionnels de la santé aux soins de la ménopause et pour éduquer les femmes d'âge moyen sur l'impact de la ménopause sur leur santé et leur bien-être.

Les influenceurs (médicaux, politiques et sociaux) créent-ils des attentes irréalistes ou rétablissent-ils l'équilibre là où il devrait être ?

Il y a eu récemment une « renaissance » de la gestion de la ménopause dans un certain nombre de pays, notamment au Royaume-Uni, où la reconnaissance de l'impact potentiel de la ménopause a finalement été portée à l'attention du public, des professionnels de la santé et, surtout, des décideurs politiques.

Au Royaume-Uni, des « stars » politiques de la ménopause et du THM ainsi que des ambassadeurs de la santé des femmes ont été nommés pour superviser la disponibilité du THM afin de garantir qu'il soit distribué équitablement à un coût raisonnable pour le public.

Même si cette habilitation des femmes à demander de l'aide pour leur ménopause constitue une évolution largement positive, certaines conséquences inattendues ont eu lieu, mais elles sont moins souhaitables. Celles-ci incluent les éléments suivants :

- des attentes irréalistes quant à ce qui peut être réalisé avec les options de traitement actuellement disponibles, y compris le THM ;
- déception si le THM n'obtient pas l'effet souhaité sur l'atténuation des symptômes, en particulier pour les problèmes liés à l'humeur et à la cognition ;
- déception en cas d'effets indésirables inattendus ;
- difficulté d'accès au THM ou interruption des approvisionnements en THM ;
- difficulté d'accès aux soins de santé primaires ou secondaires liés à la ménopause, soit en raison du manque de ressources, soit du manque d'expertise ;
- la commercialisation de la gestion de la ménopause qui risque d'être sur-investigée et sur-traitée;
- conseils et soutien non réglementés d'experts auto-proclamés avec peu ou pas de formation

Dans l'ensemble, ces conséquences sont en partie dues au fait que cette « renaissance » a été motivée par le public et les célébrités médiatiques plutôt que par les ministères gouvernementaux de la santé. Il est donc important que les approches coordonnées de gestion de la ménopause soient pleinement développées par les services de santé afin de garantir des ressources cliniques et éducatives adéquates et un accès équitable aux conseils fondés sur des données probantes, au THM et à ses alternatives.

Conflits d'intérêts potentiels

La question des conflits d'intérêts potentiels et du rôle de l'industrie pharmaceutique est une question particulièrement controversée dans le domaine de la médecine de la ménopause – peut-être plus que dans de nombreux autres domaines de la médecine. L'influence des sociétés pharmaceutiques dans les soins de la ménopause est particulièrement difficile à accepter parmi ceux qui estiment que la ménopause est une étape naturelle du parcours de vie d'une femme et ne nécessite pas de traitement en soi, et même parmi ceux qui acceptent que les symptômes pénibles associés à la ménopause ne nécessitent pas de traitement.

Même s'il est compréhensible que certains considèrent la collaboration avec l'industrie pharmaceutique comme contraire à l'éthique, les ministères de la santé et les agences de recherche ne peuvent pas, en réalité, prendre en charge les coûts de tous les essais randomisés. Une quantité considérable de recherche et de développement en médecine ainsi que d'éducation non promotionnelle n'auraient pas eu lieu sans l'industrie pharmaceutique.

Le point de vue de l'IMS et de la plupart des sociétés de ménopause est que la collaboration avec l'industrie pharmaceutique peut être éthique tant que les principaux objectifs sont les suivants :

- le principal bénéficiaire de la collaboration est la femme/patiente/public ;
- toute collaboration est entièrement transparente avec tous les conflits d'intérêts potentiels déclarés ;
- la recherche et le développement de médicaments répondent à des besoins thérapeutiques non satisfaits et ne visent pas uniquement à accroître les profits financiers ;
- L'orientation de tout soutien éducatif est illimitée, non promotionnelle et développée par des sociétés de ménopause et non par des sociétés pharmaceutiques.

Si l'on veut moins dépendre du soutien des organisations à but lucratif, il est bien entendu impératif que les ministères de la Santé du monde entier fournissent des ressources adéquates pour la recherche et le développement menés par des chercheurs indépendants, ainsi que pour la formation des professionnels de la santé à la gestion des problèmes liés à la ménopause, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Des normes éthiques équivalentes doivent bien entendu également être suivies dans les études financées par le gouvernement [100].

Rôle des régulateurs

Le rôle principal des agences de réglementation telles que l'EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use), la FDA et la MHRA est de protéger et d'améliorer la santé publique. Tout en agissant en tant que gardiens de la sécurité lors de l'introduction de nouveaux médicaments, il est important qu'ils disposent, ou qu'ils disposent, d'une expertise suffisante pour pouvoir porter des jugements équilibrés sur les produits qu'ils évaluent.

Il serait donc très avantageux que ces autorités collaborent systématiquement avec les sociétés nationales et internationales de la ménopause qui représentent les professionnels de la santé qui s'occupent des femmes auxquelles ces produits sont destinés. Voici des exemples de cas où cette collaboration pourrait bénéficier à la médecine de la ménopause :

- la prolifération de prescripteurs/cliniques d'hormones bio-identiques composées dans certains pays, malgré la disponibilité du THM réglementés de manière conventionnelle ;
- le refus de supprimer les étiquettes d'avertissement « standard » dans certains pays (par exemple, troubles cardiovasculaires/démence/cancer du sein/cancer de l'endomètre) sur les thérapies locales à base d'œstrogènes à faible dose, malgré l'absence de toute preuve de danger ;

- l'approche incohérente des régulateurs à l'échelle mondiale en matière d'octroi de licences de produits, par exemple le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel n'est pas autorisé dans le cadre du THM aux États-Unis et au Canada ;
- la réticence à autoriser l'utilisation de la testostérone par les femmes, qui n'est actuellement autorisée qu'en Australie ;
- la tendance à se concentrer sur un aspect du risque lié au THM, par exemple le cancer du sein, sans prendre en compte la balance bénéfice-risque globale [101]. À moins qu'il n'y ait des raisons spécifiques pour lesquelles il devrait y avoir des différences nationales/régionales, une approche cohérente de ces questions et d'autres questions à l'échelle mondiale est importante pour instaurer la confiance et faciliter l'accès universel à des produits sûrs et efficaces, sans discrimination géographique ou ethnique.

Importance de l'IMS et des autres sociétés de ménopause

Les sociétés de ménopause jouent un rôle important dans l'avancement de la compréhension, du traitement et de la gestion de la ménopause et de la santé des femmes d'âge mûr. Le travail de ces sociétés comprend :

- l'avancement de la recherche ;
- le développement et la diffusion de l'éducation des professionnels de la santé, des femmes et des communautés ;
- plaider en faveur des politiques et du financement du gouvernement ;
- promotion de l'inclusion équitable et de l'accès au traitement ;
- lutter contre la désinformation et la stigmatisation.

Il existe des sociétés nationales et régionales qui se concentrent sur les problèmes et la prestation locaux, et l'IMS, en tant que seule société mondiale sur la ménopause, les rassemble via le CAMS pour soutenir la réalisation de sa vision.

En tant que membres du CAMS, les sociétés travaillent ensemble pour développer des ressources, partager des informations et se promouvoir mutuellement afin que leur travail vital profite aux professionnels de la santé et aux femmes au-delà des frontières de leurs pays/régions. L'IMS, via le programme CAMS Holding Hands, travaille avec les professionnels de la santé pour établir des sociétés de ménopause dans les zones où il n'y en a pas. L'IMS, en partenariat avec les membres du CAMS, crée des ressources et des événements pédagogiques de pointe. Développées et soutenues par les plus grands experts mondiaux en matière de santé des femmes ménopausées et d'âge mûr, ces ressources garantissent que les dernières connaissances scientifiques et les tendances émergentes du monde entier sont promues et rendues accessibles aux professionnels de la santé et aux femmes.

Ce vaste portefeuille d'événements et de ressources éducatives, traduits en plusieurs langues et pour la plupart disponibles gratuitement, accroissent les connaissances, favorisent la sensibilisation entre les cultures et améliorent l'accessibilité dans les zones mal desservies. Le THM est un sujet clé dans ce portefeuille qui comprend les éléments suivants :

- un congrès mondial biennal sur la ménopause ;
- Journée mondiale de la ménopause ;
- la revue bimensuelle Climacteric de l'IMS;
- IMPART, un cours en ligne gratuit pour les professionnels de la santé ;
- une revue experte d'articles scientifiques clés (Menopause Live) ;
- une série de webinaires mensuels ;
- une série d'entretiens mensuels ;
- un webinaire CAMS mensuel ;

- la série de colloques cliniques – tables rondes thématiques entre experts de la ménopause du futur et experts de renom ;
- une mise à jour des recommandations de l'IMS sur la santé des femmes en quarantaine et la ménopause, à la suite de quoi une nouvelle révision de la déclaration de consensus mondial sur le MHT sera publiée ;
- un partenariat de l'IMS avec l'ESHRE, l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) et le Monash Center for Health Research and Implementation (MCHRI), qui a facilité une récente mise à jour des lignes directrices de l'ESHRE POI ;
- Menopause Info, fournissant des informations fiables et fondées sur des données probantes pour les femmes.

Il est essentiel que toutes les sociétés de ménopause et les organisations de santé aux niveaux national et mondial travaillent en partenariat pour lutter contre les opinions sectaires sur la ménopause qui laissent souvent les femmes confuses et impuissantes. La seule façon de développer et de promouvoir une future gestion éthique de la ménopause, d'un point de vue à la fois pratique et ambitieux, est de travailler ensemble en tant qu'une seule communauté de la ménopause.

De futurs espoirs pour les soins de la ménopause

Nous avons parcouru un long chemin depuis les premiers œstrogènes et progestatifs disponibles dans le commerce. À l'heure actuelle, les THM homologués sous licence conventionnelle semblent offrir certains avantages par rapport aux œstrogènes conjugués et aux progestatifs androgènes synthétiques. Il est décevant que les directives réglementaires ne reconnaissent pas les différences d'effets biologiques et cliniques avec les types plus « naturels » de THM. Un financement accru de la recherche sur la ménopause est essentiel pour évaluer davantage les avantages et la sécurité des types modernes de THM et pour développer et identifier de nouvelles options de traitement qui minimisent les effets indésirables et maximisent les avantages. Une priorité clé de la recherche est d'évaluer de manière critique l'idée répandue par certaines agences et médias selon laquelle tous les types de THM ont un impact identique sur les problèmes de santé liés à la ménopause.

Grâce à un partenariat de recherche avec l'industrie pharmaceutique, les TSEC et les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes ont été développés comme approches thérapeutiques qui maintiennent les bénéfices tout en minimisant les effets indésirables. La poursuite de la recherche et du développement d'approches non hormonales complémentaires, cognitives et autorisées pour les femmes qui ne peuvent pas, ou qui choisissent de ne pas utiliser le THM, sont cruciales. Un autre exemple de collaboration avec l'industrie est la meilleure compréhension des processus physiopathologiques hypothalamiques conduisant à la genèse de symptômes pénibles de la ménopause. Ces collaborations ont abouti à de nouvelles options thérapeutiques telles que les antagonistes des récepteurs NK qui peuvent être utilisées par les femmes qui choisissent de ne pas utiliser le THM ou qui ont une contre-indication au THM, et en attendant les résultats des essais en cours, également pour les femmes ayant des antécédents de tumeurs malignes hormono-sensibles qui en ont sans doute le plus grand besoin.

Une meilleure compréhension de la pharmacogénétique facilitera des options thérapeutiques véritablement individualisées pour la gestion des symptômes liés à la ménopause et modifiera également le rapport bénéfice-risque en faveur de la prévention primaire chez les femmes jugées à risque de complications à long terme de la ménopause naturelle. Les organismes consultatifs tels que le groupe de travail sur les services préventifs des États-Unis (USPSTF) ne recommandent pas actuellement le THM pour la prévention primaire [102] malgré les preuves favorables des bénéfices osseux et cardiovasculaires et les critiques juxtaposées de longue date des experts en ménopause [103, 104].

Conclusions

La ménopause est un tremplin important sur le chemin de la vie d'une femme et peut avoir une signification évolutive chez Homo sapiens. Bien qu'elle soit une étape reconnue depuis l'époque d'Hippocrate, la ménopause a pris plus d'importance car elle est devenue une étape de la quarantaine pour de nombreuses femmes et ne doit donc pas être considérée comme une simple partie du processus de vieillissement.

Même si l'accent a récemment été mis sur l'autonomisation des femmes afin qu'elles puissent gérer de manière proactive leurs symptômes pénibles de la ménopause, il est également important de promouvoir une vision positive de la ménopause en tant qu'étape naturelle dans la vie d'une femme et comme une opportunité de réévaluer et de répondre aux problèmes de santé actuels et futurs.

L'arrêt de l'activité ovarienne peut libérer les femmes de symptômes pénibles liés au cycle tels que le SPM/PMDD, la migraine menstruelle et les règles douloureuses et abondantes [105]. C'est aussi l'occasion de se libérer des inquiétudes liées à la grossesse, offrant aux femmes la possibilité d'explorer de nouvelles opportunités au cours de leur vie.

À l'échelle mondiale, il existe un besoin crucial non satisfait d'accès facile à des informations fondées sur des données probantes et à des options de traitement sûres et efficaces pour ceux qui en ont besoin. Les progrès continus dans la formation des prestataires de soins de santé et l'éducation des femmes d'âge moyen optimiseront non seulement la santé et la productivité individuelle, mais aussi sociétale, et réduiront le fardeau des maladies non transmissibles qui constituent un problème de santé majeur au XXI^e siècle.

Faire progresser les soins et l'éducation en matière de ménopause à l'échelle mondiale peut également contribuer à dissiper les idées fausses et à réduire la stigmatisation concernant la ménopause et le vieillissement féminin de manière plus générale, et ainsi encourager davantage de femmes à rechercher les soins dont elles ont besoin pour optimiser leur santé à la quarantaine et au-delà. Les prestataires de soins de santé du monde entier ont le devoir de fournir un environnement favorable et informatif dans lequel les femmes peuvent discuter librement de la ménopause dans la mesure où elle les affecte individuellement, exprimer leurs préoccupations et leurs priorités et recevoir des soins personnalisés pour optimiser leur santé et leur bien-être dans la seconde moitié de leur vie.

Nota Bene :

Alors que la majorité des expériences personnelles de ménopause concernent les femmes cisgenres (qui sont nées de sexe féminin et s'identifient comme femmes), les hommes transgenres et certaines personnes qui ne s'identifient ni comme hommes ni comme femmes connaissent également la ménopause. Ce Livre blanc fait référence aux « femmes », conformément aux données disponibles, qui n'identifient pas systématiquement l'identité de genre.

Il existe peu de données facilement disponibles sur les expériences de ménopause des personnes trans et de genre divers. Les personnes trans et de genre divers ont des besoins de santé uniques liés à l'âge que les cliniciens devraient prendre en compte, y compris l'orientation vers des services spécialisés si nécessaire (106).

Déclaration des conflits d'intérêt :

N. Panay a reçu des honoraires pour son travail de conseil et le bureau des conférenciers d'Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Gedeon Richter, Mithra, Theramex et Viatrix.

S.B. Ang a reçu des honoraires et des bourses de voyage d'Organon, Novo Nordisk, Pfizer et Amgen, et est l'actuel secrétaire général de l'IMS.

R. Cheshire n'a aucun conflit d'intérêt potentiel à signaler.

S.R. Goldstein signale les conflits d'intérêts potentiels actuels suivants : Astellas Pharma et Pfizer, pour lesquels il participe à un conseil consultatif de gynécologie (GYN) ; Bayer et Mithra, en tant que Comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) ; Mylan, pour le comité de sélection clinique ; Cook Obstetrics/Gynecology (OB/GYN), en tant que consultant.

P. Maki est membre du conseil consultatif d'Astellas et de Bayer et détient des participations dans Estrigenix, MidiHealth et Respin.

R Nappi a reçu des honoraires pour son travail de conseil et le bureau des conférenciers d'Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & co, Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatrix et Vichy Laboratories.

Financement : Néant.

Traduction du texte de l'IMS en Français assurée par Patrice Lopes (Professeur Emerite de l'université de Nantes. Gynécologue-Obstétricien. Elsan santé atlantique F-44480 Saint Herblain. Ancien Président du Gemvi (French Menopause society)

This white paper has been translated by Pr Patrice Lopes (French Menopause Society)

References

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyoodeen NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021-2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.

- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016.00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history*. vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *the beatification of the ladies*. 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409– e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.

- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.cd002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner’s toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.

- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’ perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and pre-menstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.

- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. *The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use*. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.

- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust.* 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric.* 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric.* 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health.* 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause.* 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep.* 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.0000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause.* 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med.* 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause.* 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA.* 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.

- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comninou AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women's experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

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 oral 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 équinés 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
 - Périménopause – 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)