

Approche pragmatique à la prise en charge de la ménopause

Iliana C. Lega MD MSc, Alexa Fine BSc, Margarita Lam Antoniadis MD, Michelle Jacobson MD MHS

■ Citation : *CMAJ* 2023 May 15;195:E677-72. doi : 10.1503/cmaj.221438-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.221438

La ménopause se définit par une année complète d'aménorrhée due au déclin de la réserve ovarienne, ou par l'apparition de symptômes vasomoteurs chez des personnes ayant une aménorrhée iatrogène. Elle est précédée de la périménopause, ou transition ménopausique, qui peut durer jusqu'à 10 ans. Même s'il existe de nombreux traitements pour les symptômes de la ménopause, les craintes à propos des risques associés à l'hormonothérapie et le manque de connaissances sur les diverses options thérapeutiques empêchent souvent les personnes de recevoir un traitement. Dans la présente revue, nous résumons les données probantes à l'appui du traitement des symptômes de la ménopause et nous en expliquons les risques et les bienfaits pour aider les médecins à évaluer et à traiter leur patientèle durant la transition ménopausique (encadré 1).

Quels sont la prévalence et les effets des symptômes de la ménopause?

L'âge médian de la ménopause est de 51 ans et il est demeuré constant depuis un siècle, même si les règles ont tendance à débuter plus tôt^{1,2}. Les symptômes de la ménopause apparaissent souvent durant la période périménopausique, parfois même aussitôt que 10 ans avant la fin des règles^{1,3}. Dans l'ensemble, de 1,0%–3,7% des femmes manifestent une insuffisance ovarienne prématurée qui entraîne la ménopause avant l'âge de 40 ans et qui a diverses causes, telles que des anomalies chromosomiques, des phénomènes auto-immuns, le traitement du cancer, la chirurgie ou certaines étiologies idiopathiques⁴.

Les symptômes de la ménopause varient et témoignent d'une interaction complexe entre facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Les symptômes vasomoteurs (p. ex., bouffées vasomotrices, diaphorèse nocturne) sont le plus souvent mentionnés et peuvent affecter jusqu'à 80% des femmes⁵. La majeure partie des symptômes vasomoteurs persistent moins de 7 ans après les dernières règles, mais 25% des femmes peuvent continuer d'avoir des bouffées de chaleur pendant une période allant jusqu'à 10 ans, et 10% au-delà de 10 ans⁶. Il a en outre été démontré que les symptômes vasomoteurs sont des prédicteurs indépendants d'un risque accru de maladie cardiovasculaire, de perte osseuse et de renouvellement accéléré des cellules osseuses^{7,8}.

Points clés

- Les symptômes de la ménopause peuvent être présents pendant une période allant jusqu'à 10 ans avant les dernières règles et ils sont associés à une morbidité substantielle en plus de nuire à la qualité de vie.
- L'hormonothérapie substitutive est indiquée en traitement de première intention pour les symptômes vasomoteurs. C'est une option thérapeutique sécuritaire pour les personnes chez qui il n'y a aucune contre-indication.
- Même s'ils sont moins efficaces, des traitements non hormonaux existent également pour traiter les symptômes vasomoteurs et les troubles du sommeil.
- Les médecins doivent impérativement s'informer des symptômes chez les personnes concernées durant la transition ménopausique et discuter des options thérapeutiques avec elles.

Encadré 1 : Données probantes employées dans la présente revue

Nous avons procédé à une interrogation du réseau PubMed, de sa mise en œuvre jusqu'à avril 2022, à partir du terme « ménopause » et des mots clés « symptoms », « diagnosis » et « treatment ». Nous avons en outre passé en revue les articles pertinents cités dans les listes bibliographiques des articles recensés. Les articles retenus incluaient des revues systématiques, des lignes directrices de pratique clinique, des essais randomisés contrôlés et des études de cohorte.

Un fardeau plus lourd des symptômes de la ménopause est associé à une baisse de la qualité de vie mentale et physique⁹. La transition vers la ménopause, peu importe les symptômes, a aussi été associée à une diminution de la qualité de vie liée à la santé¹⁰. Les symptômes peuvent avoir une influence substantielle sur le rendement au travail, le recours aux soins de santé et les coûts^{9,11,12}.

Comment diagnostique-t-on la ménopause?

Chez les personnes de plus de 45 ans qui manifestent des symptômes de ménopause ou d'aménorrhée, il n'est pas

Tableau 1 : Analyses diagnostiques pour l'aménorrhée secondaire si indiquée, chez les personnes de moins de 45 ans

| Diagnostic différentiel | Analyses |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Insuffisance ovarienne prématurée ou ménopause précoce | FSH, estradiol |
| Hyperprolactinémie | Prolactine sérique |
| Grossesse | β -hCG |
| Hypo- ou hyperthyroïdie | TSH |
| Syndrome ovarien polykystique | Diagnostic clinique (critères de Rotterdam), avec ou sans testostérone sérique totale |

Remarque : FSH = folliculostimuline, hCG = gonadotrophine chorionique humaine, TSH = thyroïdostimuline.

indiqué de demander une batterie d'analyses de laboratoire et d'épreuves d'imagerie, à moins que les symptômes ne laissent présager un autre diagnostic. Il faut écarter toute grossesse chez les personnes sexuellement actives qui n'utilisent pas de contraception.

Pour les personnes de moins de 45 ans dont le cycle menstruel est irrégulier ou absent, les médecins devraient demander un dosage des taux de folliculo-stimuline (FSH), même si ces derniers varient considérablement durant la préménopause¹³. Il faut écarter les troubles endocriniens comme cause de l'aménorrhée secondaire (p. ex., hyperprolactinémie, hypothyroïdie), de même que la grossesse (tableau 1). Pour les personnes de moins de 40 ans qui ont des cycles réguliers et des symptômes de la ménopause, les médecins devraient procéder à une batterie complète d'analyses pour l'aménorrhée secondaire, y compris les taux de FSH et d'estradiol sériques.

Pour les personnes qui ont des symptômes vasomoteurs atypiques, anormalement fréquents ou associés à d'autres signes inhabituels dans le contexte de la ménopause, il faut envisager d'autres diagnostics, tels qu'un syndrome carcinoïde, un phéochromocytome ou un cancer du sang ou d'un organe plein et procéder aux analyses qui s'imposent (tableau 2).

Comment traite-t-on les symptômes dérangeants?

Hormonothérapie substitutive

Plusieurs sociétés internationales, dont la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et la Société nord-américaine de ménopause, recommandent l'hormonothérapie substitutive (HTS) comme traitement de première intention pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause et de la péri-ménopause^{14,15}. La composante œstrogénique de l'hormonothérapie substitutive soulage les symptômes dérangeants de la ménopause, tandis que les progestatifs protègent l'endomètre de l'hyperplasie et réduisent le risque de cancer de l'endomètre. Les traitements par schémas associatifs d'œstrogènes et de progestatifs (ou par œstrogènes seuls chez les personnes qui ont subi une hystérectomie) réduisent d'environ 75% la fréquence et la gravité des bouffées vasomotrices et de la diaphorèse nocturne¹⁶. Au Canada, les œstrogènes utilisés par voie systémique sont offerts sous formes de préparations orales ou en timbres ou gels transdermiques; il existe aussi des préparations vaginales sous forme de crèmes, de comprimés vaginaux ou d'anneaux. Les préparations d'œstrogènes transdermiques contournent l'effet de premier passage hépatique et pourraient être plus sécuritaires que les autres préparations au chapitre des risques d'AVC et de thrombose¹⁴. Les progestatifs sont offerts sous forme synthétique ou sous forme de progestérone micronisée et sont proposés en comprimés oraux, en systèmes transdermiques (associés à des œstrogènes) et en dispositifs intra-utérins (tableau 3).

Les traitements associatifs plus récents, offerts en doses simples, comme les complexes œstrogéniques à action tissulaire sélective (ou TSEC pour tissue selective estrogen complexes; p. ex., œstrogènes conjugués et bazédofifène) et les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (p. ex., tibolone) peuvent également être utilisés en première intention au lieu des agents œstroprogestatifs d'association habituels. La tibolone comporte des risques semblables à ceux de l'HTS habituelle¹⁷. Même si les TSEC ont des effets indésirables similaires à ceux de l'HTS, on leur attribue moins de saignements intercurrents et de mastalgie; ils ne sont toutefois offerts au Canada que depuis 2020 en raison d'un problème de conditionnement qui a récemment été résolu.

Tableau 2 : Signaux d'alarme et analyses secondaires à envisager en cas de symptômes vasomoteurs de la ménopause (SVM)

| Symptômes | Diagnostic différentiel | Analyses secondaires |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Symptômes B — diaphorèse nocturne accompagnée de perte de poids et de fièvre | Cancer (d'un organe plein ou du sang) | Analyses appropriées selon le type de cancer |
| Aggravation des SVM, sans lien avec la transition ménopausique | Coronaropathie | Épreuves cardiaques, selon le cas (p. ex., épreuve d'effort, échocardiographie à l'effort) |
| SVM, bouffées vasomotrices, diarrhée ou essoufflement | Syndrome carcinoïde | Collecte urinaire de 24 h pour dosage de l'acide 5-HIAA |
| Céphalées occasionnelles, hypertension et palpitations | Phéochromocytome | Collecte urinaire de 24 h pour dosage des métanéphrines totales |

Remarque : 5-HIAA = acide 5-hydroxy-indole-acétique.

En l'absence de contre-indications, l'HTS est le traitement à privilégier pendant la période de 10 ans qui suit les dernières règles ou, si on en ignore la date, avant l'âge de 60 ans (tableau 4)^{14,16}. Les doses habituelles d'HTS pour les personnes qui ont l'âge moyen de la ménopause sont indiquées au tableau 3; pour les personnes qui ont une insuffisance ovarienne prématurée, les doses doivent être plus fortes¹⁸. Une fois l'HTS débutée, sa durée ne se limite plus à 5 ans, mais est adaptée selon le cas; on administre les schémas les plus sécuritaires aux doses appropriées pour maîtriser des symptômes¹⁵. Chez les personnes qui ont une insuffisance ovarienne prématurée, en l'absence de contre-

indications, l'hormonothérapie doit être maintenue jusqu'à l'âge moyen de la ménopause, peu importe le fardeau des symptômes.

Au Canada, aucun traitement à base de testostérone n'a été approuvé ni recommandé pour les symptômes de la ménopause, mais la Société internationale de ménopause a publié un énoncé de position au sujet du traitement hors indications de la baisse de libido liée à la ménopause¹⁹.

Traitements non hormonaux

Même si elles sont moins efficaces que l'HTS¹⁷, les options non hormonales sont envisageables si l'HTS ne convient pas en

Tableau 3 : Hormonothérapies substitutives systémiques offertes au Canada

| Nom générique | Dose et administration | Coût annuel relatif avant honoraires de pharmacie*† |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Œstrogènes conjugués | | |
| 17-β-estradiol (micronisé) | 0,3–0,625 mg 1 fois par jour | + |
| Timbres transdermiques | | |
| Timbres de 17-β-estradiol 2 fois par semaine | 25–50 µg 2 fois par semaine | ++ |
| Gels transdermiques | | |
| Gel de 17-β-estradiol | Pour le gel à 0,06 %, 0,75 mg d'estradiol par dose mesurée de 1,25 g (1 actionnement). 1–2 doses mesurées/actionnements par jour | ++ |
| Progestatifs | | |
| Oraux | | |
| Médorogestérone | 2,5 mg par jour pour un schéma continu ou 5 mg par jour 12–14 jours/mois | + |
| Progestérone (micronisée) | 100 mg par jour pour un schéma continu ou 200 mg par jour 12–14 jours/mois pour un schéma cyclique | + |
| Intra-utérins | | |
| Dispositifs intra-utérins à libération de lévonorgestrel‡ | 52 mg par dispositif intra-utérin pendant 5 ans | + |
| Préparations d'HTS d'association | | |
| Orales | | |
| 17-β-estradiol et ANET | 1 mg de 17-β-estradiol et 0,5 mg de ANET 1 fois par jour | +++ |
| | 0,5 mg de 17-β-estradiol et 0,1 mg de ANET 1 fois par jour | +++ |
| 17-β-estradiol et DRSP | 1 mg de 17-β-estradiol et 1 mg de DRSP 1 fois par jour | ++ |
| Timbres transdermiques | | |
| 17-β-estradiol et ANET | Timbre de 50 µg de 17-β-estradiol et 140 mg de ANET 2 fois par semaine | ++ |
| | Timbre de 50 µg 17-β-estradiol et 250 mg de ANET 2 fois par semaine | ++ |
| TSEC | | |
| Œstrogènes conjugués et bazédoxifène | 0,45 mg d'œstrogènes conjugués et 20 mg de bazédoxifène 1 fois par jour | +++ |
| Corticostéroïdes synthétiques | | |
| Tibolone | 2,5 mg 1 fois par jour | +++ |

Remarque : DRSP = drospirénone, ANET = acétate de noréthindrone, TSEC = complexe œstrogénique à action tissulaire sélective.
*Accessible ici : www.rxfiles.ca.
†Gamme de prix : + = < 300 \$, ++ = 301 \$–1000 \$, +++ = > 1001 \$.
‡Non approuvé pour l'hormonothérapie substitutive par Santé Canada.

Tableau 4 : Contre-indications à l'hormonothérapie substitutive systémique¹⁴

| Hormonothérapie | Contre-indications |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Œstrogènes | Saignement vaginal anormal non diagnostiqué |
| | Cancer du sein connu, présumé ou antécédents de cancer du sein |
| | Cancers œstrogéno-dépendants connus, présumés ou antécédents de cancers œstrogéno-dépendants (p. ex., endomètre, ovaires) |
| | Antécédents de coronaropathie ou coronaropathie active |
| | Antécédents de thromboembolie veineuse ou thromboembolie veineuse active |
| | Antécédents d'AVC ou AVC actif |
| | Thrombophilie connue |
| | Maladie hépatique active (p. ex., anomalies aux épreuves de fonction hépatique, cirrhose) |
| | |
| Progestatifs | Saignement vaginal anormal non diagnostiqué |
| | Antécédents de cancer du sein ou cancer du sein actif |

Remarque : AVC = accident vasculaire cérébral.
Reproduit avec autorisation (Yuksel et coll., 2021)¹⁴.

raison de contre-indications ou de préférences individuelles¹⁴. Ces options incluent certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les gabapentinoïdes, la clonidine et l'oxybutynine (tableau 5). Les gabapentinoïdes sont particulièrement utiles s'ils sont pris le soir pour soulager les symptômes nocturnes. Une classe plus récente, en attente d'approbation, regroupe les antagonistes des récepteurs de la neurokinine de type 3 qui agissent en stabilisant le centre de la thermorégulation dans l'hypothalamus²⁰. Certains suppléments phytothérapeutiques ont été associés à une amélioration des symptômes de la ménopause, mais la revue des traitements non pharmacologiques excède la portée du présent article; le thème a récemment été abordé dans une ligne directrice de pratique clinique sur la ménopause de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada¹⁴.

Quels sont les bienfaits et les risques de l'hormonothérapie substitutive?

Bienfaits

L'hormonothérapie substitutive peut améliorer les symptômes vasomoteurs dans une proportion allant jusqu'à 90 % chez les personnes qui ont des bouffées vasomotrices de modérées à graves²¹. Elle améliore aussi les troubles du sommeil²² et de l'humeur^{23,24}. Même si l'HTS systémique peut aussi soulager le syndrome génito-urinaire de la ménopause, les personnes traitées principalement pour ce problème peuvent aussi tirer profit de l'utilisation de lubrifiants, d'hydratants, d'œstrogènes vaginaux ou de modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques oraux seuls.

Tableau 5 : Traitements ménopausiques non hormonaux et doses suggérées¹⁴

| Type | Dose de départ |
|------------------------------------|-------------------------------|
| IRSN | |
| Venlafaxine | 37,5–75 mg PO par jour |
| Desvenlafaxine | 100–150 mg PO par jour |
| ISRS | |
| Paroxétine | 10–20 mg PO par jour |
| Citalopram | 10–20 mg PO par jour |
| Escitalopram | 10–20 mg PO par jour |
| Gabapentinoïdes | |
| Gabapentine | 100–300 mg PO au coucher |
| Prégabaline | 150–300 mg PO 2 fois par jour |
| Clonidine | 0,05 mg PO 2 fois par jour |
| Oxybutynine | |
| Oxybutynine à libération immédiate | 2,5 – 5 mg PO 2 fois par jour |
| Oxybutynine XL | 15 mg par jour |

Remarque : ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, SNRI = inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine.
Reproduit avec autorisation (Yuksel et coll., 2021).¹⁴

Malgré les craintes d'un risque accru d'événements cardiovasculaires associés à l'HTS soulevées à l'époque par l'essai WHI (Women's Health Initiative)²⁵ sur la santé féminine, de plus en plus de données font état d'une réduction possible de la coronaropathie associée à l'HTS chez les personnes ménopausées plus jeunes, spécifiquement celles qui commencent l'HTS avant l'âge de 60 ans ou au cours des 10 premières années de la ménopause^{26–30}. Les données tirées d'essais randomisés contrôlés (ERC) et d'études observationnelles continuent de montrer que l'HTS est associée à une réduction de la coronaropathie chez ces personnes; l'HTS devrait donc être débutée préférentiellement à l'intérieur de ces fenêtres temporelles²⁹. Une réduction de la mortalité globale chez les personnes qui commencent une HTS avant l'âge de 60 ans a également été mentionnée^{27,31}.

L'HTS procure aussi des bienfaits métaboliques, notamment une amélioration du bilan lipidique (augmentation des lipoprotéines de haute densité, réduction des lipoprotéines de basse densité, diminution de la lipoprotéine [a]), même si les œstrogènes oraux peuvent par ailleurs avoir un effet à la hausse sur les taux de triglycérides³². Selon certaines études, on noterait une amélioration de la sensibilité à l'insuline et peut-être une réduction du risque de diabète^{33–35}. En ce qui concerne les lipides et la sensibilité à l'insuline, les bienfaits s'observent principalement avec le traitement œstrogénique oral plutôt qu'avec les préparations transdermiques, étant donné leur effet de premier passage hépatique.

L'HTS a de tout temps été associée à une réduction de l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose^{25,36,37}. L'étude WHI a fourni les meilleures données probantes sur la réduction du risque de fractures associée à l'HTS, faisant état d'une baisse de 34 % du nombre de fractures de la hanche, de 34 % des fractures vertébrales et de 23 % des autres fractures ostéoporotiques chez

les femmes sous HTS, comparativement à celles qui n'en recevaient pas²⁵. Même si l'HTS n'est pas recommandée comme traitement principal dans la plupart des lignes directrices sur l'ostéoporose, on peut l'envisager en deuxième intention chez les personnes ménopausées symptomatiques³⁸.

Risques

Même si nombre d'ERC et d'études observationnelles ont fait état d'une hausse du risque de cancer du sein associée à l'HTS, ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans chaque cas. L'étude WHI a d'abord révélé que les personnes traitées par HTS d'association étaient exposées à un risque accru de cancer du sein envahissant (rapport de risque 1,2)³⁹. Or, le risque attribuable est bien moindre chez les personnes de 50–59 ans ou chez les personnes qui commencent le traitement au cours des 10 premières années de leur ménopause, pour qui le risque additionnel de cancer du sein est estimé à 3 cas additionnels par 1000 femmes qui utilisent l'HTS d'association pendant 5 ans⁴⁰. Lors du suivi sur 20 ans de l'étude WHI, les personnes traitées par œstrogènes conjugués seuls ont présenté un risque moindre de cancer du sein que les personnes sous placebo. D'autres études ont aussi montré un risque moindre de cancer du sein chez les personnes sous œstrogènes seuls que chez celles qui prenaient une HTS d'association^{41,42}, les progestatifs synthétiques conférant un risque plus élevé de cancer du sein que la progestérone micronisée⁴³. Chez les personnes qui ont des facteurs de risque additionnels de cancer du sein (p. ex., antécédents familiaux, obésité, consommation d'alcool), la dose la plus faible efficace de progestérone micronisée ou l'abstention de progestatifs sont à envisager selon le cas (c.-à-d., TSEC ou œstrogènes seuls).

Même si les données des premiers ERC ont laissé entendre que le risque d'AVC ischémique était plus élevé chez les personnes sous HTS (rapport des cotes 1,29), des données récentes indiquent que ce risque concerne davantage les personnes plus âgées (> 60 ans) qui commencent une HTS après les 10 années suivant le déclenchement de la ménopause⁴⁴. Pour les personnes de moins de 60 ans, le risque absolu d'AVC associé à l'hormonothérapie à la dose habituelle est d'environ 2 AVC additionnels par 10 000 années-personnes d'utilisation. En ce qui concerne la thromboembolie veineuse, l'étude WHI a fait état d'un risque 2 fois plus grand avec l'hormonothérapie, le risque étant plus élevé au cours de la première année d'utilisation et avec les doses plus élevées²⁵. Le risque absolu déclaré est de 2–10 cas par 1000 personnes utilisatrices lors d'une utilisation de courte durée (< 2 ans) et jusqu'à 28 cas par 1000 personnes utilisatrices lors d'une utilisation prolongée (> 7 ans)⁴⁵. Les plus récentes études font état d'un risque moindre d'événements thromboemboliques veineux avec les préparations œstrogéniques transdermiques qu'avec les préparations orales^{46–48}.

Selon quels critères débute-t-on une hormonothérapie substitutive?

Pour les personnes périménopausées ou ayant atteint l'âge moyen de la ménopause chez qui l'HTS n'est pas contre-indiquée et qui ne présentent aucun facteur de risque individuel spéci-

fique, toutes les préparations hormonales se valent pour la prise en charge de la ménopause. Lorsqu'une personne commence une HTS, les médecins doivent tenir compte des risques individuels (p. ex., à l'égard du cancer du sein, de la thromboembolie veineuse, de l'AVC), du mode d'administration préféré (oral c. transdermique, d'association c. agents distincts), du besoin de protection utérine et du coût. Il faut offrir un schéma individualisé aux personnes qui ont des facteurs de risque spécifiques à l'égard de certaines maladies, comme le cancer du sein (p. ex., TSEC, œstrogènes conjugués seuls, traitements d'association avec progestérone cyclique). De même, il faut offrir un traitement transdermique à dose faible à quiconque est exposé à un risque de thromboembolie veineuse.

Les effets indésirables courants de l'HTS incluent les saignements vaginaux, la mastalgie et les céphalées. Les saignements vaginaux intempestifs sont l'effet indésirable le plus fréquent de l'HTS. Il faut procéder à des analyses pour dépister une possible hyperplasie endométriale ou un cancer (p. ex., échographie, prélèvement d'un échantillon de l'endomètre) si les saignements persistent au-delà de 4–6 mois ou chez les personnes qui ont des facteurs de risque de cancer de l'endomètre. Il n'est pas nécessaire de suspendre l'utilisation de l'HTS pendant qu'on procède à ces analyses. Parmi les options pour réduire les saignements vaginaux intempestifs, mentionnons les schémas progestatifs séquentiels (p. ex., 12–14 jours par mois), les dispositifs intra-utérins à libération de lévonorgestrel, la tibolone ou les TSEC (s'ils sont accessibles), ou plus rarement, l'hystérectomie. On peut examiner l'endomètre à l'échographie et procéder à un prélèvement d'échantillon pour analyse histologique, puis ajuster la dose d'œstrogènes ou de progestatifs selon l'épaisseur et la phase histologique, avec ou sans consultation en gynécologie, à la convenance du médecin traitant.

La mastalgie est un autre effet indésirable courant des œstrogènes et peut soulever des inquiétudes au sujet du cancer du sein. Le phénomène s'améliore habituellement en 3–4 mois. Les approches pour soulager la mastalgie incluent la réduction des œstrogènes à la dose efficace la plus faible ou l'utilisation d'œstrogènes conjugués, l'administration cyclique des progestatifs, la tibolone ou les TSEC (s'ils sont accessibles)⁴⁹.

La migraine n'est pas une contre-indication à l'utilisation de l'HTS systémique. Les symptômes migraineux peuvent être améliorés chez certaines personnes par l'administration régulière et continue des œstrogènes et des progestatifs. Pour les personnes chez qui l'HTS est contre-indiquée, on dispose de données probantes relativement à l'amélioration des symptômes vasomoteurs et au soulagement de la migraine associés à l'escitalopram et à la venlafaxine⁵⁰.

Conclusion

La ménopause et la périménopause peuvent être associées à des symptômes dérangeants qui nuisent à la qualité de vie. L'HTS est le traitement de première intention pour les symptômes vasomoteurs en l'absence de contre-indications. Pour les personnes chez qui les œstrogènes ou les progestatifs seraient contre-indiqués, il existe des solutions de rechange non hormonales. Le

Encadré 2 : Questions sans réponses

- Quelle est la durée optimale de l'HTS?
- Faut-il privilégier certaines préparations pour la protection cardiovasculaire ou osseuse?
- Quelles préparations hormonales permettent de réduire le plus efficacement les risques inhérents à l'HTS en ce qui concerne le cancer du sein et la thromboembolie veineuse?
- Les récents agents non hormonaux qui agissent directement sur les récepteurs cérébraux offriront-ils une protection cardiovasculaire ou osseuse?
- Quelle est la batterie d'analyses suggérée pour les symptômes vasomoteurs qui ne seraient pas liés à la ménopause?
- Sur quelles données probantes les approches non pharmacologiques et les modifications à l'hygiène de vie s'appuient-elles pour la prise en charge de la ménopause?

choix des traitements pour la ménopause dépend des symptômes, des préférences individuelles, des facteurs de risque, des contre-indications absolues, de l'accessibilité et des coûts. Il faut orienter les cas complexes vers des spécialistes. D'importantes questions cliniques restent sans réponses et devront faire l'objet de recherches futures (encadré 2).

Références

1. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:25-32.
2. Palacios S, Henderson V, Siseles N, et al. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419-28.
3. Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:1-15.
4. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-37.
5. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26:1213-27.
6. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47.
7. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-9.
8. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017416.
9. Whiteley J, daCosta DiBonaventura M, Wagner J-S, et al. The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:983-90.
10. Hess R, Thurston RC, Hays RD, et al. The impact of menopause on health-related quality of life: results from the STRIDE longitudinal study. *Qual Life Res* 2012;21:535-44.
11. Kjerulff KH, Frick KD, Rhoades JA, et al. The cost of being a woman: a national study of health care utilization and expenditures for female-specific conditions. *Womens Health Issues* 2007;17:13-21.
12. Kleinman NL, Rohrbacker NJ, Bushmakin AG, et al. Direct and indirect costs of women diagnosed with menopause symptoms. *J Occup Environ Med* 2013;55:465-70.
13. Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3034-40.
14. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, et al. Guideline No. 422a: Menopause: vasomotor symptoms, prescription therapeutic agents, complementary and alternative medicine, nutrition, and lifestyle. *J Obstet Gynaecol Can* 2021;43:1188-204.e1.

15. "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;29:767-94.
16. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.
17. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(10):CD008536.
18. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020;23:426-46.
19. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:4660-6.
20. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, et al. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs* 2021;30:681-94.
21. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726-31.
22. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:702-11.
23. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149-57.
24. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833; discussion e1001833.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
26. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-6.
27. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
28. 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:e6409.
29. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:123-31.
30. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012;15:217-28.
31. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804.
32. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-204.
33. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013;34:309-38.
34. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
35. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-73.
36. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny* 2014;13:213-20.
37. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7. doi : 10.1186/1471-2474-2-7. [publication en ligne avant l'impression le 6 nov. 2001].
38. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1595-622.

39. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
40. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975-4011.
41. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.
42. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-32.
43. Abenham HA, Suissa S, Azoulay L, et al. Menopausal hormone therapy formulation and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2022;139:1103-10.
44. Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med* 2017;14:e1002445.
45. Marjoribanks J, Farquhar CM, Roberts H, et al. Cochrane corner: long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Heart* 2018;104:93-5.
46. Hodis HN, Mack WJ. Menopausal hormone replacement therapy and reduction of all-cause mortality and cardiovascular disease: It is about time and timing. *Cancer J* 2022;28:208-23.
47. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249-60.
48. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
49. Fornili M, Perduca V, Fournier A, et al. Association between menopausal hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res* 2021;23:47.
50. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:254-8.

Intérêts concurrents : Iliana Lega bénéficie de subventions de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de la Société canadienne de ménopause; elle a reçu une bourse de voyage de l'organisme Diabète Canada. Michelle Jacobson déclare avoir reçu un financement des IRSC, une bourse de voyage de l'Hôpital Women's College et des honoraires de consultation des sociétés Abbvie, Astellas, Biosyent, Duchesnay, Lupin et Pfizer. Elle a reçu des honoraires des sociétés Abbvie, Bayer, Biosyent, Duchesnay, Lupin, Organon, Pfizer et Searchlight. Elle agit à titre de consultante au sujet des agents Duavive, Tibolone, Mirena et EstroGel. Elle est vice-présidente de l'Association médicale de l'Ontario et fait partie de comités consultatifs des sociétés Pfizer, Duchesnay, Astellas, Lupin et Eisai. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été commandé et a été révisé par des pairs.

Affiliations : Hôpital Women's College (Lega, Jacobson); Départements de médecine (Lega), de médecine familiale et communautaire (Lam Antoniades) et d'obstétrique et de gynécologie (Jacobson), Université de Toronto, Toronto, Ont.; Faculté de médecine de l'Université Queen's (Fine), Université Queen's, Kingston, Ont.; Réseau universitaire santé de Toronto (Lam Antoniades), Toronto, Ont.

Collaborateurs : Iliana Lega, Alexa Fine et Michelle Jacobson ont participé à la conception et à la modélisation du manuscrit. Toutes les autrices ont contribué à l'ébauche du manuscrit, en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée, et

assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Financement : Aucun financement n'est associé à ce manuscrit.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Iliana Lega, Iliana.lega@wchospital.ca