



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

INTÉRÊT DES DOSAGES HORMONAUX DE FSH ET LH CHEZ LES FEMMES À PARTIR DE 45 ANS

Janvier 2005

La Haute Autorité de santé diffuse un document réalisé
par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
au titre de son programme de travail de 2004

Service évaluation en santé publique

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

La Haute Autorité de santé (HAS) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies.

Alain COULOMB
Directeur

L'ÉQUIPE

L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D^r Nathalie POUTIGNAT, chef de projet au service évaluation en santé publique, et sous la direction du D^r Olivier OBRECHT, responsable du service évaluation en santé publique.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de M. Aurélien DANCOISNE, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été effectué par M^{me} Catherine GUISLAIN.

La planification du projet a été assurée par M^{me} Hélène ROBERT-ROUILLAC.

GROUPE DE LECTURE

D^r Gérard ANDREOTTI, médecin généraliste, La Crau
D^r Philippe BOUCHE, médecin généraliste, Bully-les-Mines
D^r Philippe BOUDOU, médecin biologiste, Paris
D^r Nicolas BRETON, médecin généraliste, Béziers
D^r Bernard BROS, médecin généraliste, Carbone
D^r Patrick CHEVALLIER, médecin généraliste, Maule
D^r Sophie CHRISTIN-MAITRE, endocrinologue, Paris
D^r Yvonnice CLEMENCE, médecin généraliste, Remiremont
D^r Suzanne DAT, gynécologue, Toulouse
D^r Pia de REILHAC, gynécologue, Nantes
D^r Sophie DUBOURDIEU-FONTAINE, gynécologue, Nantes
D^r Annie-Claude HECART-BRUNA, endocrinologue, Reims
D^r Sylvie HIERONIMUS, endocrinologue, Nice
D^r Jean Pierre JACQUET, médecin généraliste, Saint-Jean-d'Arvey
D^r Christian Philippe MICHEL, médecin généraliste, Strasbourg
D^r Patricia MONNIER-BARBARINO, gynécologue, Nancy
D^r Jean-François PERROCHEAU, médecin généraliste, Cherbourg
D^r Dahlia TORCHIN, gynécologue, Paris
D^r Bernard VERNET, médecin généraliste, Avallon
D^r Jean Pierre WAINSTEN, médecin généraliste, Paris

SYNTHÈSE

I. INTRODUCTION

Chez les femmes entre 45 et 54 ans, la confirmation de la ménopause et l'évaluation de l'activité de la fonction ovarienne, l'arrêt de la contraception et l'éventuelle instauration d'un traitement hormonal substitutif sont des questions fréquemment posées. Le recours aux dosages des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH est également observé, en pratique, dans cette tranche d'âge. Dans ce contexte, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a saisi la ANAES pour préparer un argumentaire à utiliser dans le cadre d'un accord de bon usage de soins (Acbus), et concernant l'intérêt du recours aux dosages des gonadotrophines FSH et LH, chez les femmes âgées de plus de 45 ans, comme aide au diagnostic et à la prise en charge de la ménopause, ou de la périménopause.

Trois thèmes ont été retenus :

- la description des modifications hormonales survenant au cours de la phase de la périménopause et de la ménopause ;
- l'étude de la performance diagnostique des différents marqueurs biologiques et cliniques utilisés pour faire le diagnostic de ménopause ou de périménopause ;
- l'examen des recommandations internationales existantes sur ce sujet.

II. MÉTHODE

Ce rapport a été élaboré au moyen d'une analyse critique de la littérature scientifique. Le texte a été ensuite soumis à un groupe de lecture composé de 20 membres (5 gynécologues, 3 endocrinologues, 11 médecins généralistes, et 1 biologiste), ayant formulé par écrit des remarques sur le fond et la forme du document avant qu'il soit définitivement adopté. Les experts de ce groupe ont été désignés par les sociétés savantes concernées par ce sujet (Collège national des généralistes enseignants, Société française de médecine générale, Société française de biologie clinique, Société française d'endocrinologie, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française, Société française de gynécologie, Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale).

La recherche de littérature centrée sur les 3 thèmes d'étude a permis d'identifier 187 articles, parmi lesquels 37 ont été sélectionnés.

III. DÉFINITIONS

La périménopause : correspond à la période couvrant le début de réduction de l'activité ovarienne (préménopause) et l'apparition des premières manifestations cliniques de la ménopause (syndrome climatérique), cette période se prolonge jusqu'à 1 an après la ménopause (d'après l'Organisation mondiale de la santé www.who.int).

La ménopause : correspond à la date des dernières règles suivies de 12 mois d'aménorrhée. Le diagnostic ne peut donc être déterminé que de manière rétrospective (d'après l'Organisation mondiale de la santé www.who.int).

IV. RÉSULTATS

— *Modifications hormonales au cours de la période de vie reproductive*

Les résultats des études menées par Wide *et al*¹. mettent en évidence les variations physiologiques de sécrétion des gonadotrophines observées au cours du cycle menstruel. L'absence de variations diurnes a également été démontrée par les mêmes auteurs.

— *Modifications hormonales au cours de la ménopause et de la transition ménopausique*

Les études transversales et longitudinales montrent une augmentation progressive de FSH et LH à partir de l'âge de 35-40 ans. Cette période est suivie par une augmentation plus importante et plus rapide, au moment de la périménopause survenant entre 45 et 55 ans (suivant l'âge de la ménopause).

Le suivi individuel longitudinal des femmes de plus de 40 ans permet d'individualiser 3 profils correspondant à 3 périodes :

- les femmes ayant des cycles réguliers et des valeurs hormonales proches de celles observées chez des femmes plus jeunes (phase de préménopause) ;
- les femmes ayant commencé à avoir des cycles irréguliers, en période de périménopause, dont les profils hormonaux subissent d'importantes et imprévisibles fluctuations ;
- les femmes ménopausées qui, après cessation définitive de l'activité ovarienne, ont un profil hormonal stabilisé caractérisé par une hypo-œstrogénie et des valeurs élevées de FSH.

Il existe aussi au cours de la périménopause une alternance de cycles avec ovulation et de longues périodes de cycles anovulatoires rendant nécessaire, chez les femmes sans désir de grossesse, le maintien d'une contraception jusqu'à la ménopause. Il n'est par ailleurs pas possible de différencier l'aménorrhée postérieure à la ménopause des périodes antérieures d'aménorrhée.

— *Modifications liées au traitement hormonal*

L'augmentation des valeurs de FSH et LH avec l'âge est plus difficile à mettre en évidence chez les femmes sous contraception orale ou ayant commencé un traitement hormonal substitutif. Les données, limitées à 2 études, montrent que l'augmentation de la FSH attendue après arrêt de la contraception orale n'est pas toujours observée, de sorte que les dosages hormonaux ne sont pas fiables pour affirmer le diagnostic de ménopause.

— *Performance diagnostique des dosages hormonaux*

Diagnostic de périménopause

La performance diagnostique des marqueurs biologiques et cliniques a été évaluée dans la revue de littérature de Bastian *et al*.² Parmi les 16 études sélectionnées à partir des 1 221 correspondant aux critères de recherche, 2 seulement concernaient des marqueurs biologiques et une seule le dosage de la FSH. La périménopause était définie par une aménorrhée de plus de 3 mois et de moins de 11 mois ou bien

¹ Wide L, Niliius SJ, Gemzell C, Roos P. Radioimmunosorbent assay of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1973;174:3-58.

² Bastian LA, Smith CM, Nanda K. Is this woman perimenopausal? *JAMA* 2003;289(7):895-902.

une irrégularité des cycles. Après l'âge qui semble être le marqueur le plus fiable pour prédire la périménopause, les signes ayant les meilleurs rapports de vraisemblance positifs³ étaient : les bouffées de chaleur (LR+ variant de 2,15 à 4,06), le taux élevé de FSH (2,06-4,54), la sécheresse vaginale (1,48-3,79), et les sueurs nocturnes (1,63-2,21). Toutefois aucun signe ou test biologique n'est suffisamment fiable pour prédire correctement la périménopause.

Diagnostic de la ménopause

L'évaluation repose sur 4 études ayant comporté des résultats d'efficacité diagnostique du dosage en FSH. Aucun seuil ne peut être clairement identifié et la performance du test, aux seuils étudiés, reste insuffisante pour permettre de recommander le recours au dosage de FSH pour faire le diagnostic de la ménopause. Le test ne semble pas être plus performant que la simple prise en compte de l'âge et des signes climatériques.

— *Recommandations existantes*

Huit recommandations sur la prise en charge de la ménopause ou périménopause comportant des informations sur la pratique des dosages hormonaux ont été retrouvées. À l'exception d'une seule (*l'American Association of Clinical Endocrinologists*), aucune ne préconise le recours aux dosages de FSH et LH dans le contexte clinique d'investigation relié à la périménopause ou la ménopause. Quelques indications particulières sont mentionnées comme la confirmation du statut ménopausique chez les femmes ayant subi une hystérectomie. Les autres indications : diagnostic de ménopause précoce ou évaluation de la fonction ovarienne dans le cas de désir de grossesse, concernent en fait les femmes âgées de moins de 45 ans. Le maintien d'une contraception est nécessaire jusqu'à la ménopause.

V. CONCLUSION

L'analyse des données de la littérature complétée par les avis des experts du groupe de lecture permet de conclure que chez les femmes de plus de 45 ans :

- la prescription du dosage de LH ne présente aucun intérêt et n'est pas recommandée ;
- la prescription de FSH n'est pas recommandée pour le diagnostic de périménopause ou de ménopause. La prise en compte de l'âge et des signes cliniques (irrégularités des cycles, aménorrhée associée à des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des sueurs nocturnes) ainsi que le recours au test au progestatif doivent être privilégiés. La pratique du dosage de FSH doit être réservée à certaines situations cliniques comme l'hystérectomie (le dosage de FSH sera couplé à celui de l'œstradiol) ou la recherche d'insuffisance gonadotrope devant un cas d'aménorrhée sans troubles du climatère, ou encore dans le cadre du suivi de traitement par agonistes de la GnRH ;
- la prescription de FSH n'est pas recommandée pour décider d'un traitement hormonal substitutif ;
- le recours au dosage de FSH pour décider de l'arrêt de la contraception n'est pas considéré comme utile pour la majorité des experts interrogés. La stratégie proposée est l'interruption de la contraception orale, le remplacement par un autre mode de contraception et le suivi clinique (survenue de l'aménorrhée et de signes climatériques).

³ Le rapport de vraisemblance positif permet d'estimer dans quelle mesure la présence d'une maladie chez un patient est plus plausible après un résultat de test positif. C'est la relation entre la probabilité d'un test positif chez les malades et celle chez les non-malades. Les valeurs supérieures à 1 augmentent la certitude diagnostique et le test n'apporte aucune information quand il est égal à 1. On considère que l'apport du test est important pour des valeurs entre 5 et 10, modéré pour des valeurs entre 2 et 5.