



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 30 mai 2024

## La prise en charge de la ménopause



### **Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## Promoteur

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

et

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

*Président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS

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

## Comité d'organisation

*Président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS (INAMI)

*Experts* : H. DEPYPERE, S. ROZENBERG

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

*Président du jury* : I. LEUNCKENS

*Membre CEM* : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

*INAMI* : L. GRYPDONCK, E. SOETE

## Groupe bibliographique

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

## Experts (orateurs)

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

## Préparation pratique

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

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

# Réunion de consensus

30 mai 2024

## La prise en charge de la ménopause

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

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

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

# Composition du jury

## Représentants des médecins

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

## Représentants des organismes assureurs

- o Hélène Henry
- o Margot Van Geem

## Représentants des pharmaciens

- o Pieter-Jan Verhulst
- o Charlotte Verrue

## Représentants d'autres professionnels de la santé

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

## Représentants du public

- o Ilse De Vooght

## Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Table des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	4
i.2. GRADE.....	5
i.3. Aperçu des questions .....	6
i.4. Définitions.....	7
i.5. Aperçu des spécialités .....	9
i.6. Remarques préliminaires du jury .....	10
i.7. Réflexions critiques du groupe bibliographique (voir également étude de la littérature : résumé).....	11
i.7.1. <i>Guides de pratique clinique</i> .....	11
i.7.2. <i>Recherche bibliographique</i> .....	11
i.7.2.1. Traitement des symptômes de la ménopause .....	11
i.7.2.1.1. Population .....	11
i.7.2.1.2. Interventions.....	12
i.7.2.1.3. Critères d'évaluation.....	12
i.7.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques .....	12
i.7.2.2.1. Les études WHI sur l'hormonothérapie .....	13
i.7.2.2.2. Limitations de Gartlehner 2022 .....	14
i.7.2.2.3. L'hypothèse de la fenêtre critique d'intervention .....	14
i.7.2.2.4. L'effet de la dose et des modalités d'administration de l'hormonothérapie .....	15
i.7.2.3. Prévention secondaire de maladies chroniques : les maladies cardiovasculaires .....	16
i.7.2.4. Limites de la recherche bibliographique .....	16
i.8. Chiffres sur l'usage du traitement hormonal de la ménopause (Van de Castele 2024) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	17
i.8.1. <i>Introduction</i> .....	17
i.8.2. <i>Estrogènes dans la prise en charge de la ménopause</i> .....	17
i.8.3. <i>Associations estroprogestatives dans la prise en charge de la ménopause</i> .....	18
i.8.4. <i>Tibolone</i> .....	19
i.8.5. <i>Prastérolone</i> .....	19
i.8.6. <i>Association d'estrogènes + bazedoxifène</i> .....	20
i.8.7. <i>Médicaments à base de plantes</i> .....	20
i.8.8. <i>Total des médicaments pour le traitement hormonal substitutif dans la prise en charge de la ménopause</i> .....	20
i.8.9. <i>Discussion et conclusion</i> .....	22
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>24</b>
Partie 1. Introduction générale à la ménopause.....	25
1.1. <i>Comment définit-on la "ménopause" ?</i> .....	26
1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	26
1.1.2. Avis de l'expert (Ameryckx 2024) ( <b>traduction</b> : <i>texte original voir Brochure orateurs</i> ) .....	26
1.1.2.1. Ménopause naturelle .....	26
1.1.2.2. Ménopause induite .....	26
1.1.2.3. Ménopause prématurée et ménopause précoce.....	26
1.1.2.4. Préménopause .....	26
1.1.2.5. Postménopause.....	26
1.1.2.6. Périménopause .....	26
1.1.2.7. Transition ménopausique.....	27
1.1.3. Conclusion du jury.....	27
1.1.3.1. Ménopause naturelle .....	27
1.1.3.2. Ménopause induite .....	27

1.1.3.3.	Ménopause prématurée et ménopause précoce.....	27
1.1.3.4.	Préménopause .....	27
1.1.3.5.	Postménopause.....	27
1.1.3.6.	Périménopause .....	27
1.1.3.7.	Transition ménopausique.....	28
1.2.	<i>Comment le diagnostic est-il posé ?</i> .....	28
1.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	28
1.2.2.	Avis de l'expert (Ameryckx 2024) ( <b>traduction</b> : texte original voir Brochure orateurs) .....	28
1.2.2.1.	Sur le plan clinique .....	28
1.2.2.2.	Examens endocriniens.....	28
1.2.2.2.1.	FSH et estradiol (Figure 5).....	28
1.2.2.2.2.	Tests thyroïdiens.....	29
1.2.2.2.3.	Prolactine.....	29
1.2.2.2.4.	Hormone de grossesse.....	29
1.2.3.	Conclusion du jury.....	31
1.2.3.1.	Sur le plan clinique .....	31
1.2.3.2.	Examens endocriniens.....	31
1.2.3.2.1.	FSH et estradiol .....	31
1.2.3.2.2.	Tests thyroïdiens.....	31
1.2.3.2.3.	Prolactine.....	31
1.2.3.2.4.	Hormone de grossesse.....	31
1.3.	<i>Quelles sont les manifestations cliniques possibles de la ménopause (différents types de symptômes ?) et quel est son profil épidémiologique ?</i> .....	32
1.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	32
1.3.2.	Avis de l'expert (Ameryckx 2024) ( <b>traduction</b> : texte original voir Brochure orateurs) .....	32
1.3.2.1.	Symptômes vasomoteurs : bouffées de chaleur et sueurs nocturnes (Gold 2006).....	33
1.3.2.1.1.	Quoi .....	33
1.3.2.1.2.	Fréquence .....	33
1.3.2.1.3.	Facteurs de risques .....	33
1.3.2.1.4.	Durée .....	33
1.3.2.1.5.	Effet .....	34
1.3.2.1.6.	Lien avec la santé ? .....	34
1.3.2.1.7.	Autre étiologie des bouffées de chaleur.....	34
1.3.2.2.	Sauts d'humeur et dépression.....	35
1.3.2.3.	Troubles du sommeil.....	35
1.3.2.4.	Problèmes de concentration, de mémoire et brouillard cérébral .....	35
1.3.2.5.	Céphalée et migraine .....	36
1.3.2.6.	Prise de poids, répartition des graisses .....	36
1.3.2.7.	Symptômes musculosquelettiques : douleurs musculaires et articulaires.....	36
1.3.2.8.	Symptômes génito-urinaires .....	36
1.3.2.8.1.	Atrophie vulvo-vaginale .....	36
1.3.2.8.2.	Troubles urinaires .....	37
1.3.2.9.	Manifestations infracliniques liées à la transition ménopausique (pas à l'âge) (Thurston 2011, Rees 2022)	37
1.3.3.	Conclusion du jury.....	38
1.4.	<i>La différenciation entre la ménopause et les symptômes de la ménopause est-elle importante ?</i>	
	<i>Quelle est la différence de durée entre la ménopause et les symptômes de la ménopause ?</i> .....	40
1.4.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	40
1.4.2.	Avis de l'expert (Ameryckx 2024) ( <b>traduction</b> : texte original voir Brochure orateurs) .....	40
1.4.3.	Conclusion du jury.....	40
1.5.	<i>Quelle est la meilleure façon de suivre la ménopause ?</i> .....	41
1.5.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	41
1.5.2.	Avis de l'expert (Ameryckx 2024) ( <b>traduction</b> : texte original voir Brochure orateurs) .....	41
1.5.3.	Conclusion du jury.....	44
	Partie 2. Traitements pharmacologiques .....	45

2.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	46
2.1.1.	Que disent les guides de pratique ? .....	46
2.1.1.1.	Différentes hormonothérapies, posologies et modalités d'administration .....	46
2.1.1.2.	Traitement des symptômes de la ménopause .....	49
2.1.1.3.	Instauration, arrêt et suivi du THM .....	51
2.1.1.4.	Effets indésirables à court terme .....	54
2.1.1.5.	Maladies chroniques .....	54
2.1.1.6.	Effets musculo-squelettiques .....	55
2.1.1.7.	Effets neurologiques et psychologiques .....	55
2.1.1.8.	Risques cardiovasculaires .....	55
2.1.1.9.	Risque de cancer .....	55
2.1.1.10.	Effets métaboliques .....	55
2.1.2.	Que disent les études ? .....	56
2.1.2.1.	Hormonothérapie pour le traitement des symptômes de la ménopause .....	56
2.1.2.1.1.	Estrogène versus placebo pour les symptômes vasomoteurs .....	56
2.1.2.1.2.	Estrogène versus placebo pour la qualité de vie .....	57
2.1.2.1.3.	Estrogène versus placebo pour le bien-être psychologique global .....	59
2.1.2.1.4.	Estrogène versus placebo pour les symptômes dépressifs .....	60
2.1.2.1.5.	Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en périménopause .....	61
2.1.2.1.6.	Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en postménopause .....	61
2.1.2.1.7.	Estrogène versus placebo pour l'atrophie urogénitale .....	62
2.1.2.1.8.	Estrogène versus placebo pour la dyspareunie .....	63
2.1.2.1.9.	Estrogène versus placebo ou absence d'intervention pour la fonction sexuelle .....	64
2.1.2.1.10.	Estrogène + progestatif versus placebo ou absence d'intervention pour la fonction sexuelle .....	65
2.1.2.1.11.	DHEA à usage vaginal versus placebo chez les femmes en postménopause pour le traitement des symptômes d'atrophie vulvovaginale .....	66
2.1.2.1.12.	Différentes voies d'administration d'estrogènes pour le traitement des symptômes de la ménopause .....	66
2.1.2.1.13.	Tibolone versus placebo chez les femmes ménopausées .....	67
2.1.2.1.14.	Tibolone versus estrogènes chez les femmes ménopausées .....	69
2.1.2.1.15.	Tibolone versus traitement estroprogestatif (TEP) chez les femmes ménopausées .....	69
2.1.2.2.	Hormonothérapie pour la prévention primaire de maladies chroniques .....	71
2.1.2.2.1.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo .....	71
2.1.2.2.1.1.	Cancer .....	71
2.1.2.2.1.2.	Maladies cardiovasculaires .....	71
2.1.2.2.1.3.	Cognition et démence .....	71
2.1.2.2.1.4.	Fractures .....	71
2.1.2.2.1.5.	Diabète .....	71
2.1.2.2.1.6.	Maladies de la vésicule biliaire .....	72
2.1.2.2.1.7.	Incontinence urinaire .....	72
2.1.2.2.1.8.	Qualité de vie .....	72
2.1.2.2.1.9.	Asthme .....	73
2.1.2.2.1.10.	BPCO .....	73
2.1.2.2.1.11.	Mortalité toutes causes confondues .....	73
2.1.2.2.2.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo .....	74
2.1.2.2.2.1.	Cancer .....	74
2.1.2.2.2.2.	Maladies cardiovasculaires .....	74
2.1.2.2.2.3.	Cognition et démence .....	74
2.1.2.2.2.4.	Fractures .....	74
2.1.2.2.2.5.	Diabète .....	74
2.1.2.2.2.6.	Maladies de la vésicule biliaire .....	75
2.1.2.2.2.7.	Incontinence urinaire .....	75
2.1.2.2.2.8.	Qualité de vie .....	76
2.1.2.2.2.9.	Asthme .....	76

2.1.2.2.2.10.	BPCO .....	76
2.1.2.2.2.11.	Mortalité toutes causes confondues.....	77
2.1.2.2.3.	Hormonothérapie non orale .....	77
2.1.2.2.3.1.	Hormonothérapie non orale versus contrôle : la thromboembolie veineuse.....	77
2.1.2.2.3.2.	Hormonothérapie non-orale versus hormonothérapie orale : thromboembolie veineuse	78
2.1.2.2.4.	Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus témoin .....	78
2.1.2.2.5.	Tibolone versus placebo chez les femmes ménopausées.....	79
2.1.2.2.6.	Tibolone versus traitement estroprogestatif (TEP) chez les femmes ménopausées .....	79
2.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources .....	80
2.1.3.1.	Estrogènes.....	80
2.1.3.1.1.	Contre-indications .....	80
2.1.3.1.2.	Effets indésirables.....	80
2.1.3.1.3.	Interactions.....	81
2.1.3.1.4.	Précautions particulières .....	81
2.1.3.2.	Associations estroprogestatives.....	82
2.1.3.2.1.	Contre-indications .....	82
2.1.3.2.2.	Effets indésirables.....	83
2.1.3.2.3.	Interactions.....	84
2.1.3.2.4.	Précautions particulières .....	84
2.1.3.3.	Association bazédoxifène + estrogène conjugué .....	84
2.1.3.3.1.	Bazédoxifène.....	84
2.1.3.3.1.1.	Contre-indications.....	84
2.1.3.3.1.2.	Effets indésirables .....	84
2.1.3.3.1.3.	Précautions particulières .....	85
2.1.3.3.2.	Estrogènes conjugués .....	85
2.1.3.4.	Tibolone .....	85
2.1.3.4.1.	Contre-indications .....	85
2.1.3.4.2.	Effets indésirables.....	86
2.1.3.4.3.	Interactions.....	86
2.1.3.4.4.	Précautions particulières .....	86
2.1.3.5.	DIU au lévonorgestrel.....	86
2.1.3.5.1.	Contre-indications .....	86
2.1.3.5.2.	Effets indésirables.....	86
2.1.3.5.3.	Interactions.....	87
2.1.3.5.4.	Précautions particulières .....	87
2.1.3.6.	Prastérone (DHEA) à usage vaginal .....	87
2.1.3.6.1.	Contre-indications .....	87
2.1.3.6.2.	Effets indésirables.....	87
2.1.3.6.3.	Précautions particulières .....	87
2.2.	<i>Avis de l'expert (Firquet 2024) (texte complet voir Brochure orateurs) .....</i>	<i>88</i>
2.2.1.	Introduction .....	88
2.2.2.	Avis et expertise.....	88
2.2.2.1.	Quels sont les différents schémas de traitements pharmacologiques ?.....	88
2.2.2.1.1.	Groupe bibliographique.....	88
2.2.2.1.2.	Avis expert .....	89
2.2.2.2.	Quelles sont les différentes formes d'administration du THM disponibles (avantages et inconvénients) ? .....	90
2.2.2.2.1.	Groupe bibliographique.....	90
2.2.2.2.2.	Avis expert .....	91
2.2.2.3.	Quelles sont les effets indésirables des différentes formes d'administration du THM ? .....	91
2.2.2.3.1.	Groupe bibliographique.....	91
2.2.2.3.2.	Avis expert .....	92
2.2.2.4.	Quelles sont les indications d'instauration d'un THM chez les femmes avec ou sans symptômes ?	93
2.2.2.4.1.	Groupe bibliographique.....	93
2.2.2.4.2.	Avis expert .....	93
2.2.2.5.	Quand et comment passer d'une contraception vers un THM ? .....	94



2.2.2.5.1.	Groupe bibliographique.....	94
2.2.2.5.2.	Avis expert .....	94
2.2.2.6.	Quand et comment peut-on /doit on arrêter le THM ? .....	95
2.2.2.6.1.	Groupe bibliographique.....	95
2.2.2.6.2.	Avis expert .....	95
2.2.3.	Conclusion de l'expert.....	96
2.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	96
2.3.1.	Quels sont les différents schémas de traitement pharmacologique ?.....	96
2.3.2.	Quelles sont les formes d'administration disponibles (avantages et inconvénients) ? .....	99
2.3.3.	Quels sont leurs effets indésirables ? .....	100
2.3.4.	Quelles sont les indications pour commencer un THM, chez les femmes avec ou sans symptômes ?....	101
2.3.5.	Quand et comment passer d'une contraception hormonale à un THM ? .....	102
2.3.6.	Quand et comment peut-on/doit-on arrêter le THM ?.....	102
2.3.7.	Conclusion.....	102
Partie 3.	Impact du THM sur le système locomoteur .....	104
3.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i> .....	105
3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	105
3.1.2.	Que disent les études ?.....	106
3.1.2.1.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo - Fractures .....	106
3.1.2.2.	Prévention primaire de maladies chroniques: estrogène + progestatif versus placebo - Fractures	107
3.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources .....	108
3.2.	<i>Avis de l'expert (Joris 2024) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	108
3.2.1.	Introduction .....	108
3.2.2.	Ostéoporose.....	108
3.2.2.1.	Le groupe bibliographique .....	108
3.2.2.2.	Commentaire .....	109
3.2.2.3.	Chez les femmes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose ? .....	109
3.2.2.4.	Dépistage de la densité minérale osseuse .....	109
3.2.2.5.	Population particulière : Le THM chez les femmes en ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans) ou ayant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (avant l'âge de 40 ans).....	110
3.2.3.	Sarcopénie .....	110
3.2.3.1.	Le groupe bibliographique .....	110
3.2.3.2.	Commentaire .....	110
3.2.4.	Arthralgie .....	110
3.2.4.1.	Le groupe bibliographique .....	110
3.2.4.2.	Commentaire .....	110
3.2.5.	Conclusions générales.....	111
3.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	111
3.3.1.	Ostéoporose.....	111
3.3.2.	Sarcopénie .....	113
3.3.3.	Arthralgies.....	113
Partie 4.	Impact du THM sur les maladies/symptômes neurologiques et psychologiques .....	114
4.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i> .....	115
4.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	115
4.1.2.	Que disent les études ?.....	116
4.1.2.1.	Hormonothérapie pour le traitement des symptômes de la ménopause.....	116
4.1.2.1.1.	Estrogène versus placebo pour le bien-être psychologique global.....	116
4.1.2.1.2.	Estrogène versus placebo pour les symptômes dépressifs.....	116
4.1.2.1.3.	Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en périménopause.....	117
4.1.2.1.4.	Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en postménopause .....	118
4.1.2.2.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo – Cognition et démence .....	119

4.1.2.2.1.	Incidence de démence et de trouble cognitif léger .....	119
4.1.2.2.2.	Fonction cognitive globale .....	120
4.1.2.2.3.	Autres mesures cognitives .....	120
4.1.2.3.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo – Cognition et démence	120
4.1.2.3.1.	Incidence de démence et de trouble cognitif léger .....	120
4.1.2.3.2.	Fonction cognitive globale .....	121
4.1.2.3.2.	Autres mesures cognitives .....	122
4.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources .....	122
4.2.	<i>Avis de l'expert (Depypere 2024) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	122
4.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	125
Partie 5.	Impact du THM sur les maladies cardiovasculaires .....	126
5.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i> .....	127
5.1.1.	Que disent les guides de pratique ? .....	127
5.1.2.	Que disent les études ? .....	130
5.1.2.1.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo - Maladies cardiovasculaires .....	130
5.1.2.1.1.	Coronaropathie .....	130
5.1.2.1.2.	Thromboembolie veineuse .....	131
5.1.2.1.3.	Accident vasculaire cérébral (AVC) .....	132
5.1.2.1.4.	Maladie artérielle périphérique .....	132
5.1.2.2.	Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo - Maladies cardiovasculaires .....	133
5.1.2.2.1.	Coronaropathie .....	133
5.1.2.2.2.	Thromboembolie veineuse .....	133
5.1.2.2.3.	Accident vasculaire cérébral (AVC) .....	134
5.1.2.2.4.	Maladie artérielle périphérique .....	135
5.1.2.3.	Hormonothérapie non orale .....	135
5.1.2.3.1.	Hormonothérapie non orale versus contrôle : la thromboembolie veineuse .....	135
5.1.2.3.2.	Hormonothérapie non-orale versus hormonothérapie orale : thromboembolie veineuse .....	136
5.1.2.4.	Hormonothérapie pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. ....	137
5.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources .....	138
5.2.	<i>Avis de l'expert (Rozenberg 2024) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	138
5.2.1.	Introduction .....	138
5.2.2.	Maladie coronarienne (MC) .....	138
5.2.2.1.	Le groupe bibliographique .....	138
5.2.2.2.	Commentaire .....	138
5.2.2.3.	Hypothèse de la fenêtre temporelle critique .....	139
5.2.2.4.	Chez les femmes présentant des symptômes vasomoteurs (SVM) ? .....	140
5.2.2.5.	Chez les femmes présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) ? .....	141
5.2.2.6.	Conclusion .....	141
5.2.2.7.	Le cas particulier de la ménopause précoce et des MC .....	141
5.2.3.	Accident vasculaire cérébral .....	141
5.2.3.1.	Le groupe bibliographique .....	141
5.2.3.2.	Commentaire .....	142
5.2.3.3.	Chez les femmes présentant des symptômes vasomoteurs (SVM) ? .....	142
5.2.3.4.	Chez les femmes présentant des facteurs de risque d'AVC .....	142
5.2.4.	Thromboembolie veineuse .....	142
5.2.4.1.	Le groupe bibliographique .....	142
5.2.4.2.	Commentaire .....	142
5.2.4.3.	Femmes présentant des SVM .....	143
5.2.4.4.	Femmes présentant un risque de thrombose .....	143
5.2.4.5.	Conclusion .....	143
5.2.5.	Résumé (Abramson 2021) .....	143
5.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	144

Partie 6. Impact du THM sur le risque de cancer .....	146
6.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i> .....	147
6.1.1.  Que disent les guides de pratique ? .....	147
6.1.2.  Que disent les études ? .....	152
6.1.2.1.  Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo - Cancer .....	152
6.1.2.1.1.  Cancer du sein .....	152
6.1.2.1.2.  Cancer colorectal .....	153
6.1.2.1.3.  Cancer du col de l'utérus .....	153
6.1.2.1.4.  Cancer de l'endomètre .....	153
6.1.2.1.5.  Cancer de l'ovaire .....	153
6.1.2.1.6.  Cancer du poumon .....	154
6.1.2.1.7.  Lymphome non hodgkinien .....	154
6.1.2.1.8.  Mortalité totale par cancer .....	154
6.1.2.2.  Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo - cancer ..	154
6.1.2.2.1.  Cancer du sein .....	154
6.1.2.2.2.  Cancer colorectal .....	155
6.1.2.2.3.  Cancer du col de l'utérus .....	156
6.1.2.2.4.  Cancer de l'endomètre .....	156
6.1.2.2.5.  Cancer de l'ovaire .....	157
6.1.2.2.6.  Cancer du poumon .....	157
6.1.2.2.7.  Lymphome non hodgkinien .....	157
6.1.2.2.8.  Mortalité totale par cancer .....	158
6.1.3.  Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources .....	158
6.2. <i>Avis de l'expert (Neven 2024) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	158
6.2.1.  Introduction .....	158
6.2.2.  THM et carcinome mammaire .....	159
6.2.2.1.  Principes généraux .....	159
6.2.2.2.  Risque de certains sous-types de cancer du sein .....	160
6.2.2.3.  Patientes présentant un risque génétique .....	161
6.2.2.4.  Patientes ayant des antécédents de cancer du sein .....	161
6.2.3.  THM et carcinome endométrial .....	162
6.2.3.1.  Principes généraux .....	162
6.2.3.2.  Patientes ayant des antécédents de carcinome de l'endomètre .....	163
6.2.4.  THM et carcinome ovarien .....	163
6.2.4.1.  Principes généraux .....	163
6.2.4.2.  Patientes ayant des antécédents de carcinome ovarien .....	164
6.2.5.  THM et carcinome du côlon .....	164
6.2.5.1.  Principes généraux .....	164
6.2.5.2.  Patientes ayant des antécédents de carcinome colorectal .....	164
6.2.6.  Discussion .....	165
6.2.7.  Informations complémentaires de l'expert, reçues par e-mail le 6/6/2034 .....	165
6.3. <i>Conclusion du jury</i> .....	165
6.3.1.  Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes présentant des symptômes ? .....	165
6.3.2.  Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes ne présentant pas de symptômes ?	165
6.3.3.  Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes présentant des facteurs de risque ?	166
6.3.3.1.  Cancer du sein .....	166
6.3.3.2.  Charge génétique familiale (BRCA1) .....	167
6.3.3.3.  Cancer ovarien .....	167
6.3.3.4.  Cancer de l'endomètre .....	167
6.3.3.5.  Cancer colorectal .....	168
6.3.3.6.  Autres cancers gastro-intestinaux .....	168
6.3.4.  Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer chez les femmes ne présentant pas de facteurs de	
risque ?	168
6.3.4.1.  Généralités .....	168
6.3.4.2.  Cancer du sein .....	168

6.3.4.3.	Cancer de l'endomètre.....	169
6.3.4.4.	En cas d'hystérectomie .....	169
6.3.4.5.	Cancer ovarien .....	169
6.3.4.6.	Le THM réduit le risque de cancer colorectal.....	169
6.3.4.7.	Cancer du poumon .....	169
6.3.4.8.	Cancer du col de l'utérus.....	169
6.3.4.9.	Lymphome non hodgkinien.....	170
6.3.5.	Généralités.....	170
Partie 7.	Populations à risques pour le THM.....	171
7.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	172
7.2.	Avis de l'expert (Struyven 2024) ( <b>traduction</b> : texte original voir Brochure orateurs) .....	172
7.2.1.	Traitement de la ménopause chez les patientes à haut risque ? .....	172
7.2.2.	Quelles sont les femmes les plus exposées aux conséquences d'une carence en estrogènes (progestatifs) et chez lesquelles le traitement devrait être fortement recommandé ? .....	172
7.2.3.	Qui sont les patientes à haut risque ? .....	173
7.2.3.1.	Arbre de décision et traitement préventif .....	173
7.2.3.1.1.	Évaluation détaillée de l'état de santé .....	173
7.2.3.1.2.	Comprendre le calendrier et la durée.....	173
7.2.3.1.3.	Évaluer les avantages potentiels.....	174
7.2.3.1.4.	Évaluez les risques .....	174
7.2.3.1.5.	Envisagez des alternatives et considérez-les, non pas comme exclusives, mais comme pouvant être combinées .....	175
7.2.3.1.6.	Contrôle régulier et ajustement.....	175
7.2.3.1.7.	Concertation et prise de décision partagée .....	175
7.2.3.2.	Doit-on traiter la population à risque en fonction de l'équilibre avec les complications à long terme ? .....	175
7.2.3.2.1.	Classification du risque de THM sur la base de mesures relatives et absolues.....	175
7.2.3.2.2.	Ménopause prématurée.....	178
7.2.3.2.3.	Femmes avec des antécédents de cancer .....	179
7.2.3.2.4.	Les femmes souffrant de problèmes cardiovasculaires (athéromatose, crise cardiaque, cardiomyopathie...) .....	186
7.2.3.2.5.	Les femmes atteintes du syndrome métabolique - diabète sucré - obésité .....	187
7.2.3.2.6.	Les femmes ayant des antécédents de thrombose, d'embolie, d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'autres affections thrombo-emboliques.....	188
7.2.3.2.7.	Les femmes présentant un risque élevé de troubles cognitifs.....	189
7.2.3.2.8.	Les femmes présentant une pathologie hépatique ou qui présentent un risque de cancer colorectal .....	189
7.2.3.2.9.	Les femmes présentant une maladie auto-immune .....	189
7.2.3.2.10.	Les femmes présentant un risque d'ostéoporose.....	189
7.2.3.2.11.	Autres comorbidités à prendre en compte .....	190
7.2.4.	Recommandations générales de traitement et de restrictions chez les patientes à haut risque .....	190
7.2.4.1.	Ménopause précoce.....	190
7.2.4.2.	Moment de l'instauration du THM.....	191
7.2.4.3.	Traitement préférentiel chez les patientes à risque .....	191
7.2.4.4.	Points d'attention relatifs dans le cadre de la prescription d'un THM .....	191
7.3.	Conclusion du jury .....	192
7.3.1.	Quelles sont les populations à risque pour lesquelles on peut envisager de commencer le THM avec une prudence particulière ? .....	193
7.3.2.	Comment y faire face ? .....	193
7.3.3.	Risques relatifs et absolus de THM .....	196
Partie 8.	Traitements non hormonaux .....	197
8.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	198
8.1.1.	Que disent les guides de pratique ? .....	198
8.1.2.	Que disent les études ? .....	202

8.1.2.1.	Cimicifuga versus placebo pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes en péri- et en postménopause .....	202
8.1.2.1.	Cimicifuga versus THM pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes en péri- et en postménopause .....	203
8.1.3.	Informations de sécurité complémentaires issues d'autres sources .....	205
8.2.	<i>Avis de l'expert (Laekeman 2023) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	205
8.2.1.	Contexte.....	205
8.2.2.	Dimension européenne.....	205
8.2.3.	Actée à grappes noires ou <i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt. ....	206
8.2.3.1.	Preuve de l'efficacité clinique sur la base de l'étude extensive de la littérature .....	208
8.2.3.2.	Commentaires sur l'étude de la littérature : efficacité thérapeutique .....	209
8.2.3.3.	Preuve de la sécurité de l'actée à grappes noires sur la base de l'analyse extensive de la littérature 211	
8.2.3.4.	Commentaires sur l'étude de la littérature relative à l'aspect sécurité .....	211
8.2.4.	Soja ou <i>Glycine max</i> (L.) Merr .....	213
8.2.4.1.	Données dans l'étude de la littérature.....	213
8.2.4.2.	Commentaire de l'expert .....	213
8.2.5.	Trèfle rouge ou <i>Trifolium pratense</i> L.....	215
8.2.5.1.	Données tirées de l'étude de la littérature .....	215
8.2.5.2.	Commentaire de l'expert .....	215
8.2.6.	Graine de lin ou <i>Linum usitatissimum</i> L. ....	215
8.2.6.1.	Données tirées de l'étude de la littérature .....	215
8.2.6.2.	Commentaire de l'expert .....	216
8.2.7.	Ginseng ou <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.....	216
8.2.7.1.	Données tirées de l'étude de la littérature .....	216
8.2.7.2.	Commentaire de l'expert .....	216
8.2.8.	Huile d'onagre – <i>Oenothera biennis</i> L. ....	216
8.2.8.1.	Données tirées de l'étude de la littérature .....	216
8.2.8.2.	Commentaire de l'expert .....	216
8.2.9.	<i>Rheum rhaponticum</i> L. ....	217
8.2.9.1.	Données tirées de l'étude de la littérature .....	217
8.2.9.2.	Commentaire de l'expert .....	217
8.2.10.	Houblon ou <i>Humulus lupulus</i> L. ....	217
8.2.10.1.	Données tirées de l'étude de la littérature .....	217
8.2.10.2.	Commentaire de l'expert .....	217
8.2.11.	Sauge ou <i>Salvia officinalis</i> L.....	218
8.2.11.1.	Ajouts de l'expert .....	218
8.2.12.	Maca ou <i>Lepidium meyenii</i> Walp. ....	218
8.2.12.1.	Ajouts de l'expert .....	218
8.2.13.	Tribulus ou <i>Tribulus terrestris</i> L. ....	218
8.2.13.1.	Ajouts de l'expert .....	218
8.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	219
	<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b> .....	<b>221</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>224</b>

# Liste des abréviations

AD	Démence d'Alzheimer (Alzheimer's Disease)
AFSCA	Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire
AIT	Accident ischémique transitoire
AMP	Acétate de médroxyprogestérone
AR	Arrêté royal
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CEE	Estrogène conjugué équin
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CEO	Carcinome épithélial de l'ovaire
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant (Invasive Lobular Carcinoma)
cm	Centimètre (10 <sup>-2</sup> m)
COC	Contraception orale combinée (combined oral contraceptive)
CR	Cimicifuga racemosa
DDD	Defined Daily Dose
DER	Rapport plante-extrait (drug-extract ratio)
DEXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DIU-LNG	Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel
dL	Décilitre
DMO	Densité minérale osseuse
E2	Estradiol
E3	Estriol
E4	Estetrol
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
EEG	Électroencéphalographie
EIMC	Épaisseur de l'intima-média carotidienne
EMA	European Medicines Agency
FSH	Hormone folliculo-stimulante (follicle-stimulating hormone)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Gonadotrophine chorionique humaine
HMPC	Herbal Medicinal Product Committee
HPV	Papillomavirus humain
HR	Hazard ratio
HRT	Hormone replacement therapy (= THM: Traitement hormonal de la ménopause)
HTS	Hormonothérapie de substitution (= THM: Traitement hormonal de la ménopause)
IBC-NST	Carcinome invasif non précisé (Invasive breast carcinoma of no special type)
IC	Intervalle de confiance
iCR	Extrait isopropanolique d'actée à grappes noires
IMC	Indice de masse corporelle (BMI : Body Mass Index)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée



IRS	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IST	Infection sexuellement transmissible
IU	International unit (Unité internationale (UI))
kg	Kilogramme
L	Litre
LES	Lupus érythémateux systémique
MC	Maladie coronarienne
MCV	Maladies cardiovasculaires
m <sup>2</sup>	Mètre carré
µg	Microgramme (10 <sup>-6</sup> g)
mg	Milligramme (10 <sup>-3</sup> g)
mL	Millilitre (10 <sup>-3</sup> L)
mmol	Millimole (10 <sup>-3</sup> mol)
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
ng	Nanogramme (10 <sup>-9</sup> g)
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKB	Neurokinine B
nmol	Nanomole (10 <sup>-9</sup> mol)
POP	Progestative only pill
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
RR	Risque relatif
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator (Modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques (MSRE))
SMD	Différence moyenne standardisée
SR	Revue systématique
SVM	Symptômes vasomoteurs
T4	Lévothyroxine
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TE	Traitement estrogénique
TEP	Traitement estroprogestatif
TEV	Thromboembolie veineuse
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TSEC	Complexe Estrogénique Sélectif Tissulaire (Tissue selective estrogen complex)
TSH	Hormone thyroïdostimulante (Thyroid stimulating hormone)
TU	Usage traditionnel (Traditional use)
TVP	Thrombose veineuse profonde
UI	Unité internationale
V/V	Volume par Volume
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study



# Introduction

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

La présente réunion de consensus est la 45<sup>e</sup> de la série.

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

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

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

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



# i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

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

---

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

## i.2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### GRADE A. Niveau de preuve élevé

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

#### GRADE B. Niveau de preuve modéré

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

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

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

#### Avis d'expert/expert opinion

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

### Niveaux de recommandation

#### Forte recommandation

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

#### Faible recommandation

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



## i.3. Aperçu des questions

**(Ctrl + clic sur la question pour accéder directement au chapitre correspondant)**

1. [Description du tableau clinique et diagnostic](#)
  - a. Comment définit-on la "ménopause" ?
  - b. Comment le diagnostic est-il posé ?
  - c. Quelles sont les manifestations cliniques possibles de la ménopause (différents types de symptômes ?) et quel est son profil épidémiologique ?
  - d. La différenciation entre la ménopause et les symptômes de la ménopause est-elle importante ? Quelle est la différence de durée entre la ménopause et les symptômes de la ménopause ?
  - e. Quelle est la meilleure façon de suivre la ménopause ?
2. [Traitements pharmacologiques](#)
  - a. Quelles sont les différents schémas de traitement pharmacologique ?
  - b. Quelles sont les formes d'administration disponibles (avantages et inconvénients) ?
  - c. Quels sont leurs effets indésirables ?
  - d. Quelles sont les indications pour commencer un THM, chez les femmes avec ou sans symptômes ?
  - e. Quand et comment passer d'une contraception hormonale à un THM ?
  - f. Quand et comment peut-on/doit-on arrêter le THM ?
3. [Comment le THM affecte-t-il le système locomoteur \(ostéoporose, troubles musculaires, arthralgie, ...\) ?](#)
  - a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
  - b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque
4. [Comment le THM affecte-t-il les maladies/symptômes neurologiques et psychologiques \(tels que la maladie d'Alzheimer, la dépression, le brouillard cérébral, etc.\) ?](#)
  - a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
  - b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque
5. [Comment le THM affecte-t-il les maladies cardiovasculaires \(cardiopathie ischémique, thromboembolie veineuse, ...\) ?](#)
  - a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
  - b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque
6. [Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer ?](#)
  - a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
  - b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque
7. [Quelles sont les populations à risques pour le THM ?](#)
  - a. Comment y faire face ?
  - b. Quelles sont les contre-indications relatives et absolues au THM dans ces populations ?
8. [Quels sont les traitements non hormonaux existants dans le cadre de la ménopause ?](#)
  - a. Quel est leur effet scientifiquement démontré/prouvé ?
  - b. Quels sont leurs effets indésirables et leurs risques ?



## i.4. Définitions

### Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

#### Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

#### Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

#### Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

#### Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

### Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

### Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

*L'incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en

divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

## Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation :  $P = I \times D_m$ , soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

## i.5. Aperçu des spécialités

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

## i.6. Remarques préliminaires du jury

### THM – HTS

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

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

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

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

## i.7. Réflexions critiques du groupe bibliographique (voir également étude de la littérature : [résumé](#))

### i.7.1. Guides de pratique clinique

Le groupe bibliographique a recherché les guides de pratique clinique relatifs à l'hormonothérapie chez les femmes en postménopause publiés ces 5 dernières années. Il est important de signaler que le groupe bibliographique n'a sélectionné que des guides faisant état de niveaux de preuves dans leurs recommandations et reposant sur une solide revue systématique de la littérature. Seules les guides de pratique généraux sur la ménopause ont été sélectionnés ; les guides de pratique portant sur des sujets spécifiques, comme l'ostéoporose et le cancer, n'ont pas été sélectionnés.

Ce rapport se concentre sur le contexte des soins de première ligne. Les patientes atteintes de comorbidités sévères, les patientes ayant un antécédent de cancer et les patientes présentant un risque accru de cancer du sein n'étaient pas incluses dans les questions au jury. Cependant, les déclarations et recommandations trouvées dans les guides de pratique inclus ont été mentionnées dans le résumé des guides à l'intention du lecteur intéressé.

Le comité d'organisation n'a pas demandé au groupe bibliographique de se concentrer spécifiquement sur les recommandations concernant les différents traitements hormonaux, l'instauration, la durée et le suivi du traitement ou les effets indésirables à court terme. Le groupe bibliographique a néanmoins inclus ces informations dans le rapport en guise de contexte.

### i.7.2. Recherche bibliographique

#### i.7.2.1. Traitement des symptômes de la ménopause

##### i.7.2.1.1. Population

Une première difficulté consiste à définir la population à étudier : les femmes en péri- ou en postménopause qui présentent des symptômes attribuables à la transition ménopausique.

Cette période peut s'étendre sur de nombreuses années et différentes études utilisent différentes définitions et différents critères d'inclusion et d'exclusion pour sélectionner leurs populations. Les populations des études varient en âge, en statut ménopausique (périménopause, postménopause précoce, postménopause tardive), statut utérin, etc. La revue systématique que le groupe bibliographique a utilisée comme document source (Grant 2015), combinait ces diverses études.

De même, la définition des symptômes de la ménopause n'est pas toujours évidente. Les dits symptômes incluent les manifestations classiques telles que les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) et les symptômes liés à l'atrophie vulvovaginale. Ces symptômes ont été plutôt bien étudiés, et le THM semble avoir une efficacité claire pour le traitement de ces symptômes. La qualité de vie a, elle aussi, été plutôt bien étudiée et le THM semble l'améliorer. Les guides de pratique s'accordent sur le fait qu'un THM peut être recommandé aux femmes présentant des symptômes vasomoteurs ou des symptômes d'atrophie vulvovaginale qui impactent leur qualité de vie.

Mais l'effet du THM sur d'autres symptômes, plus complexes, qui sont aussi liés à la ménopause est moins clair. Ces symptômes - qui comprennent l'humeur dépressive, les problèmes de sommeil, le « brouillard mental », les troubles de la fonction sexuelle, le burnout, etc. - peuvent être multifactoriels et dépendants de facteurs hormonaux, psychologiques, sociaux et sociétaux. Bien que certains essais montrent une amélioration de ces symptômes avec le THM, ils sont moins bien étudiés et l'effet du THM semble également plus limité, voire absent. Le rapport risque/bénéfice est moins clair.





## i.7.2.1.2. Interventions

Le tâche du groupe bibliographique était d'étudier l'efficacité du THM. Les hormonothérapies diffèrent en termes de préparation, de type et de voie d'administration.

Bon nombre d'études datent déjà un peu, et certaines des formulations utilisées dans les études ne sont pas ou plus disponibles sur le marché belge. La mesure dans laquelle différentes formulations d'estrogène (et de progestatifs en cas d'associations) diffèrent en termes d'efficacité et de sécurité n'est pas clairement élucidée.

La revue systématique AHRQ (Grant 2015) combinait tous les estrogènes différents (+/progestatifs). Il est possible qu'il existe de réelles différences d'efficacité et/ou de sécurité entre les différentes formes.

À notre connaissance, il y a très peu de RCT comparant directement différentes formulations d'estrogène. Les rares études comparant directement différentes voies d'administration (transdermique vs orale) n'ont pas révélé de différence en termes d'efficacité.

Il existe de nombreux compléments alimentaires et de nombreuses formulations de compléments, qui ne sont pas tous disponibles en Belgique. Une étude systématique de ces différents compléments alimentaires n'a pas pu être réalisée dans le cadre de ce rapport. Le groupe bibliographique a limité sa recherche bibliographique à la Cimicifuga (cimicaire), qui est le seul complément autorisé en Belgique pour les symptômes de la ménopause. Les recommandations concernant l'usage d'autres compléments sont à lire dans le résumé des guides de pratique clinique.

## i.7.2.1.3. Critères d'évaluation

Pour des raisons de faisabilité, nous avons choisi un nombre limité de critères d'évaluation à inclure dans notre rapport (voir 2.3.3 du [Résumé de la revue de la littérature](#)). Il est arrivé que le groupe bibliographique ne trouvais aucun essai évaluant certains critères d'évaluation.

Les études portant sur les symptômes de la ménopause utilisent des échelles d'évaluation des symptômes pour la plupart de leurs critères d'évaluation. Les méta-analyses que nous avons incluses dans notre rapport combinaient différentes échelles d'évaluation. De ce fait, les résultats ont dû être exprimés en terme de SMD

Une SMD est considérée comme faible si elle est de 0,2, modérée si elle est de 0,5 et élevée si elle est de 0,8. Il s'agit toutefois d'une manière très brute d'exprimer l'ampleur d'un effet, si bien qu'il est difficile d'évaluer la véritable pertinence clinique des résultats.

Les effets indésirables à court terme n'ont pas été rapportés à partir des études, mais ils sont décrits au Chapitre 10 du [Résumé de la revue de la littérature](#).

Les risques à long terme sont décrits au Chapitre 8 du [Résumé de la revue de la littérature](#). Cependant, l'évaluation de ces risques repose essentiellement sur des études ayant inclus des femmes en postménopause chez qui les symptômes de la ménopause n'étaient pas la principale raison de l'instauration d'un THM. Il n'est pas exclu que les risques à long terme soient différents chez les femmes qui utilisent un THM pendant de plus longues périodes en raison des symptômes de la ménopause.

## i.7.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques

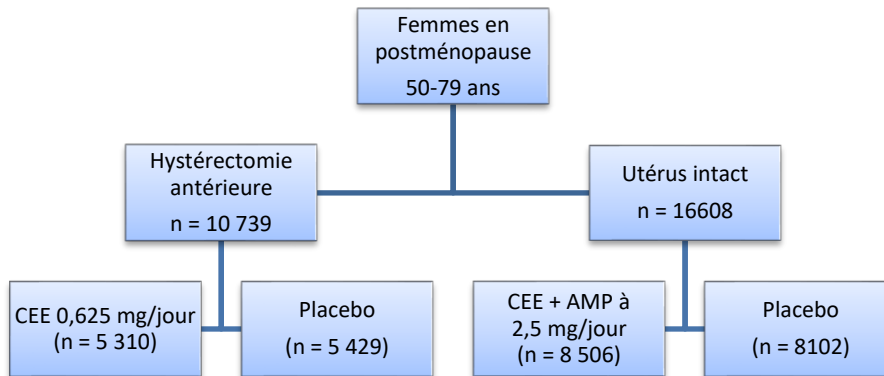
Le groupe bibliographique a sélectionné la revue systématique avec méta-analyse de Gartlehner 2022, que l'USPSTF (US Preventive Services Task Force) utilise pour ses recommandations, en vue d'évaluer les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie pour la prévention primaire de maladies chroniques.

Le rapport AHRQ extrait de Gartlehner 2022 a recherché des RCT. Pour les critères d'évaluation sans preuves, de vastes études de cohortes ont été incluses. Le groupe bibliographique n'a trouvé pratiquement aucune donnée pour les schémas hormonaux qui sont actuellement utilisés chez les

femmes ménopausées de Belgique. La quasi-totalité des preuves repose sur les études controversées Women's Health Initiative (WHI), qui ont évalué le CEE et l'AMP chez des femmes (âge moyen de 63 ans) qui avaient dépassé l'âge moyen de la ménopause depuis environ 10 ans. Le groupe bibliographique a inclus les résultats des études WHI dans le présent rapport en raison du manque de RCT avec les préparations hormonales contemporaines.

### i.7.2.2.1. Les études WHI sur l'hormonothérapie

La "WHI" consistait en deux études randomisées menées aux États-Unis.



Lors de l'évaluation de cette étude (conception de l'étude, résultats, etc.), il convient de tenir compte de la période au cours de laquelle cette étude a été lancée, étant donné qu'il faut maintenant répondre à des questions de recherche différentes (voir, par exemple, l'hypothèse sur le calendrier plus loin dans le texte) de celles qui ont été abordées dans l'étude WHI. L'étude WHI a été menée à une époque où l'hormonothérapie était largement utilisée chez les femmes ménopausées aux États-Unis (pas seulement pour les symptômes de la ménopause). À l'époque, sur base de données d'observation, on pensait que l'hormonothérapie avait des effets cardiovasculaires bénéfiques. Cependant, l'étude WHI a conclu que l'hormonothérapie ne devait pas être instaurée pour la prévention primaire des maladies coronariennes. Compte tenu des résultats de l'étude WHI, celle-ci est parfois citée comme un exemple de la nécessité de confirmer les résultats basés sur des données d'observation par des essais contrôlés randomisés.

Les critères d'évaluation primaire d'efficacité et de sécurité utilisés dans chaque étude étaient respectivement la coronaropathie et le cancer du sein invasif. Le traitement par CEE + AMP a été **arrêté prématurément** en juillet 2002, après 5,6 années (durée médiane) d'intervention, suite à l'observation d'une élévation de l'incidence de cancer du sein et de risques pour la santé dépassant les bénéfices pour la santé, tandis que le traitement par CEE a également été **arrêté prématurément** en février 2004, après 7,2 années (durée médiane) d'intervention, en partie suite à une augmentation du risque d'AVC d'une ampleur similaire à celle observée pour l'association CEE + AMP. Le suivi post-intervention est en cours pour une durée de 20 ans.

Les **taux d'abandon** des participantes à l'étude WHI estrogène + progestatif et à l'étude WHI estrogène seul étaient faibles, s'élevant respectivement à 3,5 % et 5,2 %. Après l'arrêt des interventions de l'étude et la levée de l'aveugle sur l'attribution des traitements, moins de 4 % des participantes ont déclaré un usage personnel post-intervention d'un traitement hormonal systémique de la ménopause.



### i.7.2.2.2. Limitations de Gartlehner 2022

Gartlehner 2022(5) aborde plusieurs limitations de sa revue. Pour certains critères d'évaluation de l'étude WHI estrogène + progestatif, comme le cancer de l'ovaire, le cancer du col de l'utérus et le cancer de l'endomètre, les **taux d'événements étaient faibles**, ce qui limite la confiance des résultats. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Pour le cancer de l'ovaire, par exemple, de nombreuses études épidémiologiques ont identifié un risque plus élevé de cancer de l'ovaire chez les utilisatrices d'hormonothérapie que dans l'étude WHI estrogène + progestatif.

Certains critères d'évaluation reposant sur une **autodéclaration** (p. ex. diabète et incontinence urinaire) peuvent être influencés par des biais potentiels ou limités par des taux d'observance disparates (p. ex. fonction cognitive) (WHIMS : 61,4 % et 32,3 %, respectivement, pour le placebo et l'association estrogène + progestatif). Les études utilisent souvent différentes mesures pour confirmer les critères d'évaluation, ce qui a limité les comparaisons entre études. Pour la fonction cognitive, par exemple, WHIMS était la seule étude appliquant un processus complet de décision pour la démence probable et le trouble cognitif léger, là où les autres études utilisaient des batteries de tests cognitifs.

La majorité des études présentaient des taux élevés d'**abandon** ou une **faible observance** des médicaments, ce qui était même le cas pour les études WHI, dans lesquelles 40 à 50 % des participantes ont arrêté leurs médicaments pendant l'étude. Néanmoins, les analyses secondaires des études WHI limitées aux femmes observantes étaient généralement similaires aux résultats de l'analyse en ITT, mais avec des constats accentués.

Les auteurs soulignent que **l'âge moyen** des femmes dans les études incluses variait de 50 à 79 ans, ce qui est supérieur à l'âge moyen de la ménopause (51 ans). Par exemple, dans les études WHI, l'âge moyen des femmes était de 64 ans ; environ 30 % des femmes incluses dans les études WHI avaient entre 50 et 59 ans au moment de leur enrôlement et 12,5 % avaient entre 50 et 54 ans, une tranche d'âge dans laquelle la plupart des femmes sont susceptibles d'envisager une hormonothérapie pour traiter les symptômes de la ménopause.

La majorité des résultats étaient issus des études WHI, dont chacune n'a testé qu'**une seule dose, une seule formulation et une seule voie d'administration** d'hormonothérapie. PEPI a été la seule étude à comparer directement différentes formulations d'associations d'estrogènes et de progestatifs. **À ce jour, les preuves relatives à l'effet de différentes formulations, doses et modalités d'administration de l'hormonothérapie sur les bénéfices et les risques sont toutefois insuffisantes pour tirer des conclusions définitives.**

### i.7.2.2.3. L'hypothèse de la fenêtre critique d'intervention

Gartlehner 2022 a également mené des analyses visant à évaluer les différences en termes d'effets des traitements sur base de sous-groupes (âge, race ou statut d'ovariectomie) et sur base du délai d'instauration de l'intervention (« *timing hypothesis* » ou hypothèse de la fenêtre critique) par rapport au moment de la ménopause. L'hypothèse de la fenêtre critique soutient qu'une estrogénothérapie a un effet plus favorable lorsqu'elle est instaurée chez les femmes plus jeunes, **peu de temps après le début de la ménopause**, que chez les femmes plus âgées, en particulier en termes d'effets sur les maladies cardiovasculaires. Les prétendus bénéfices d'une hormonothérapie précoce sur la santé ont été étendus à une mortalité réduite, un moindre risque de démence et une meilleure cognition. La plupart de ces allégations reposent sur des études observationnelles ; les analyses en sous-groupes post-hoc des études WHI ont également fait état de bénéfices liés à l'instauration précoce d'une hormonothérapie, bien que la plupart des différences n'aient pas atteint le seuil de signification statistique. L'hypothèse de la fenêtre critique ne faisait pas partie des



questions de recherche pour cette revue de la littérature. Nous renvoyons à Gartlehner 2022 pour de plus amples détails.

#### i.7.2.2.4. L'effet de la dose et des modalités d'administration de l'hormonothérapie

À l'exception de la méta-analyse incluse de Rovinski 2018 (voir plus loin) comparant l'hormonothérapie non orale à l'hormonothérapie orale pour le risque de TEV, aucune étude n'a été incluse dans ce rapport évaluant l'effet du mode d'administration de l'hormonothérapie. Dans la recherche d'études sur le traitement des symptômes de la ménopause, les études comparant différentes doses d'estrogènes ou différentes doses de progestérone ont été exclues.

L'un des experts du comité organisateur a souligné que plusieurs études d'observation suggèrent que des doses plus faibles d'estrogènes sont associées à des risques plus faibles d'accident vasculaire cérébral et que des risques plus faibles (TVP, cancer du sein, etc.) sont observés avec certains progestatifs. Etant donné que Gartlehner 2022 a été une source importante pour ce rapport, le groupe bibliographique mentionne ici les informations et les conclusions sur ce sujet qu'ils ont fournies dans leur publication.

Gartlehner 2022 déclare qu'à ce jour, les preuves relatives à l'effet de la dose et des modalités d'administration de l'hormonothérapie sur les bénéfices et les risques restent **insuffisantes** pour tirer des conclusions définitives (Gartlehner 2022). Dans les études portant sur les traitements, les progestatifs et les progestérones naturelles diffèrent en termes d'action métabolique et de risque d'effets indésirables sur la lipidémie, la sensibilité mammaire et les maux de tête. **À l'heure actuelle, le profil risque-bénéfice de chaque type de progestatif et de progestérone destiné à être utilisé pour l'hormonothérapie n'est toujours pas clairement établi.** Dans la revue systématique de Gartlehner 2022, l'étude PEPI était la seule étude éligible ayant utilisé différents types (progestatifs de synthèse ordinaires et progestatifs sous forme micronisée) et schémas de progestatifs (continu et séquentiel) dans la même étude. Les résultats n'ont pas rapporté de différences de bénéfices et de risques entre les différents types et schémas. La taille de l'échantillon de l'étude PEPI (n = 875) était trop petite pour détecter de potentielles différences pour les critères d'évaluation d'intérêt pour la prévention de maladies chroniques. Toutes les autres études incluses dans la revue de Gartlehner 2022 utilisaient les progestatifs en schéma continu.

Alors que les études observationnelles suggèrent que l'administration transdermique d'estrogène est associée à un risque plus faible de **thromboembolie veineuse (TEV)** par rapport à l'administration orale d'estrogène, aucune étude éligible sur l'administration transdermique d'estrogène n'a été identifiée par Gartlehner 2022. Cependant, le groupe bibliographique a inclus dans ce rapport une revue systématique avec méta-analyse menée par Rovinski en 2018 pour évaluer les données observationnelles (les chercheurs n'ont pas davantage trouvé de RCT éligibles) révélant un risque de TEV moins élevé avec une **hormonothérapie par voie autre qu'orale** qu'avec une hormonothérapie per os. Aucune analyse séparée n'a été réalisée pour les dispositifs transdermiques ou les gels. L'hétérogénéité modérée ( $I^2 = 58\%$ ) observée dans la méta-analyse est, de l'avis des auteurs, possiblement due à des différences au niveau du type et de la dose de progestatif dans le groupe ayant reçu l'hormonothérapie par voie orale. De plus, cette revue n'a pas détecté de différence de risque de TEV entre les formes autres qu'orales d'estrogène en monothérapie ou d'estrogène en association avec un progestatif et les témoins. Les auteurs de la revue ont inclus uniquement des femmes en postménopause qui n'avaient pas de maladies susceptibles d'augmenter le risque de TEV.

### i.7.2.3. Prévention secondaire de maladies chroniques : les maladies cardiovasculaires

La revue Cochrane de Boardman 2015(3) a évalué les effets de l'hormonothérapie pour la prévention des **maladies cardiovasculaires** chez les femmes en postménopause. Les auteurs ont cherché des RCT comparant une **hormonothérapie per os** à un placebo/témoin pendant une durée de suivi  $\geq 6$  mois. La revue inclut des analyses concernant la prévention primaire, la prévention secondaire et les deux. Dans le présent rapport, le groupe bibliographique s'est limité aux informations relatives à la prévention secondaire issues de Boardman 2015. La prévention primaire des maladies cardiovasculaires et d'autres critères d'évaluation avaient déjà été discutés sur la base de la revue AHRQ de Gartlehner 2022.

Selon les méta-analyses, il y avait un risque de **thromboembolie veineuse** plus élevé pour l'hormonothérapie per os que pour le placebo, mais **aucune différence pour d'autres critères d'évaluation** tels que la mortalité, l'AVC et la thromboembolie pulmonaire chez les femmes en postménopause atteintes de maladies cardiovasculaires établies. La majorité des études ont été menées avec un estrogène conjugué équin (CEE). Boardman 2015 n'a pas appliqué de stratification entre une hormonothérapie à base d'estrogène seul ou d'une association, ce qui constitue une limite de la revue.

Boardman 2015 a également évalué l'hypothèse de la fenêtre critique d'intervention. Les résultats de l'analyse en sous-groupes (instauration du traitement  $< 10$  ou  $\geq 10$  ans après la ménopause) ont fourni quelques preuves étayant l'hypothèse de la fenêtre critique. C'était notamment le cas pour les critères d'évaluation de mortalité de toutes causes et de coronaropathies, mais pas pour les critères d'AVC et de thromboembolie veineuse. Des études portant sur la prévention tant primaire que secondaire des maladies cardiovasculaires ont été incluses dans cette analyse en sous-groupes. L'hypothèse de la fenêtre critique ne faisait pas partie des questions de recherche pour cette revue de la littérature. Le groupe bibliographique renvoie à Boardman 2015 pour de plus amples détails.

### i.7.2.4. Limites de la recherche bibliographique

En raison du temps limité dans lequel le groupe bibliographique effectue cette recherche bibliographique et de la multitude de questions cliniques, il est obligé d'utiliser une approche par étapes lors de la recherche de la littérature. Le groupe bibliographique recherche un ou plusieurs documents sources, qui sont systématiques et dont les questions de recherche correspondent le plus possible aux siennes, et dans un deuxième temps, il effectue une recherche dans Pubmed pour trouver les articles publiés après la date de recherche du document source.

Une des limites de cette stratégie est que les documents sources peuvent parfois utiliser une stratégie de recherche ou des critères d'inclusion/exclusion qui sont (légèrement) différents de ceux du groupe bibliographique. Par conséquent, certains articles (publiés avant la date de début de notre recherche) qui sont pertinents pour la recherche du groupe bibliographique peuvent ne pas avoir été trouvés ; ou certains critères d'évaluation peuvent ne pas avoir été rapportés pour une intervention spécifique ou une comparaison d'interventions.

## i.8. Chiffres sur l'usage du traitement hormonal de la ménopause (Van de Casteele 2024)

(texte complet voir [Brochure orateurs](#))

### i.8.1. Introduction

La classification des médicaments selon le Répertoire Commenté du Centre belge d'Information pharmacothérapeutique a été suivie. Le Chapitre en question est le chapitre 6.3.: Ménopause et substitution hormonale.

Veillez noter que plusieurs médicaments ont plus d'une indication ; il n'a pas été possible de corriger cela dans les registres à disposition. Pour les médicaments remboursés par l'INAMI, la base de données Pharmanet-INAMI a été consultée et ceci pour les années 2021 – 2022 – 2023 ; pour l'année 2023 une extrapolation des données des 8 premiers mois à 12 mois a été effectuée. Pour l'ensemble des médicaments non-remboursés et remboursés, la base de données LMPB d'Iqvia a été consultée ; il s'agit de données de vente pour les années 2021 – 2022 – 2023 dans les officines ouvertes au public en Belgique.

### i.8.2. Estrogènes dans la prise en charge de la ménopause

OESTROGEL®, VAGIFEM®, FEMINOVA®, SYSTEM®, ESTROFEM®, REWELLFEM®, DERMESTRIL®, PROGYNOVA®, LENZETTO®, ZUMENON®

**Tableau 1.** Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public


million EURO	2021	2022	2023
voie orale	2,1	2,0	1,8
voie transdermique	3,2	3,2	3,8
voie vaginale	3,5	3,7	4,0
AU TOTAL	8,8	8,9	9,6

**Tableau 2.** Volumes exprimés en unités p.ex. nombre de comprimés, doses de crème, doses en dispositifs

million unités	2021	2022	2023
voie orale	12,2	12,1	10,6
voie transdermique	24,0	24,6	29,0
voie vaginale	3,9	4,0	4,4
AU TOTAL	40,1	40,7	44,0

dont remboursés :

**Tableau 3.** Dépenses INAMI, quote-parts patient, counting units, nombre de patientes

	2021	2022	2023
<b>Dépenses INAMI (EURO)</b>			
AACIFEMINE® estriol	416.452	398.594	388.234
PROGYNOVA® estradiol	534.550	617.402	636.971
OESTROGEL® estradiol	1.688.242	1.733.182	1.974.680
<b>Quote-parts patient (EURO)</b>			
AACIFEMINE® estriol	70.915	66.966	62.422
PROGYNOVA® estradiol	98.227	110.551	109.128
OESTROGEL® estradiol	562.706	568.455	633.371
<b>Counting units</b>			
AACIFEMINE® estriol	1.720.610	1.629.926	1.012.761
PROGYNOVA® estradiol	5.855.578	6.721.689	6.647.711
OESTROGEL® estradiol	20.375.104	20.731.264	23.093.568
<b>Nombre de patientes</b>			
AACIFEMINE® estriol	10.711	9.600	/
PROGYNOVA® estradiol	25.056	24.956	/
OESTROGEL® estradiol	63.392	66.021	/

### i.8.3. Associations estroprogestatives dans la prise en charge de la ménopause

FEMOSTON®, KLIMEDIX®, ANGELIQ®, TRISEQUENS®, BIJUVA®, ACTIVELLE®, LACLIMELLA®, VELBIENNE®, KLIOGEST®

**Tableau 4.** Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public


million EURO	2021	2022	2023
voie orale	10,1	9,8	11,0

**Tableau 5.** Volumes exprimés en nombre de tablettes

million unités	2021	2022	2023
voie orale	20,2	19,8	21,9

dont remboursés :

**Tableau 6.** Dépenses INAMI, quote-parts patient, counting units, nombre de patientes

 RIZIV-INAMI	2021	2022	2023
<b>Dépenses INAMI (EURO)</b>			
TRISEQUENS® estradiol, noréthistérone	57.804	62.340	59.502
<b>Quote-parts patients (EURO)</b>			
TRISEQUENS® estradiol, noréthistérone	15.780	16.575	15.531
<b>Counting units</b>			
TRISEQUENS® estradiol, noréthistérone	386.316	406.392	382.914
<b>Nombre de patientes</b>			
TRISEQUENS® estradiol, noréthistérone	1.643	1.671	/

## i.8.4. Tibolone

HERIA®, LIVIAL®, SEMPRELUNA®

**Tableau 7.** Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public

million EURO	2021	2022	2023
voie orale	2,9	2,6	2,6

**Tableau 8.** Volumes exprimés en nombre de comprimés

million unités	2021	2022	2023
voie orale	6,7	6,2	6,2

## i.8.5. Prastérone

INTRAROSA®

**Tableau 9.** Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public

million EURO	2021	2022	2023
voie vaginale	0,2	0,2	0,2

**Tableau 10.** Volumes exprimés en nombre d'ovules

million unités	2021	2022	2023
voie vaginale	0,2	0,2	0,2



## i.8.6. Association d'estrogènes + bazédoxifène

DUAVIVE®

**Tableau 11.** Coûts exprimés au niveau prix public

million EURO	2021	2022	2023
voie orale	0	0	< 0,0

**Tableau 12.** Volumes exprimés en nombre de comprimés

million unités	2021	2022	2023
voie orale	0	0	< 0,0

## i.8.7. Médicaments à base de plantes

Cimicifuga racemosa DONNAFYTA MENO®

**Tableau 13.** Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public

million EURO	2021	2022	2023
voie orale	0,2	0,2	0,1

**Tableau 14.** Volumes exprimés en nombre de comprimés

million unités	2021	2022	2023
voie orale	0,5	0,4	0,3

## i.8.8. Total des médicaments pour le traitement hormonal substitutif dans la prise en charge de la ménopause

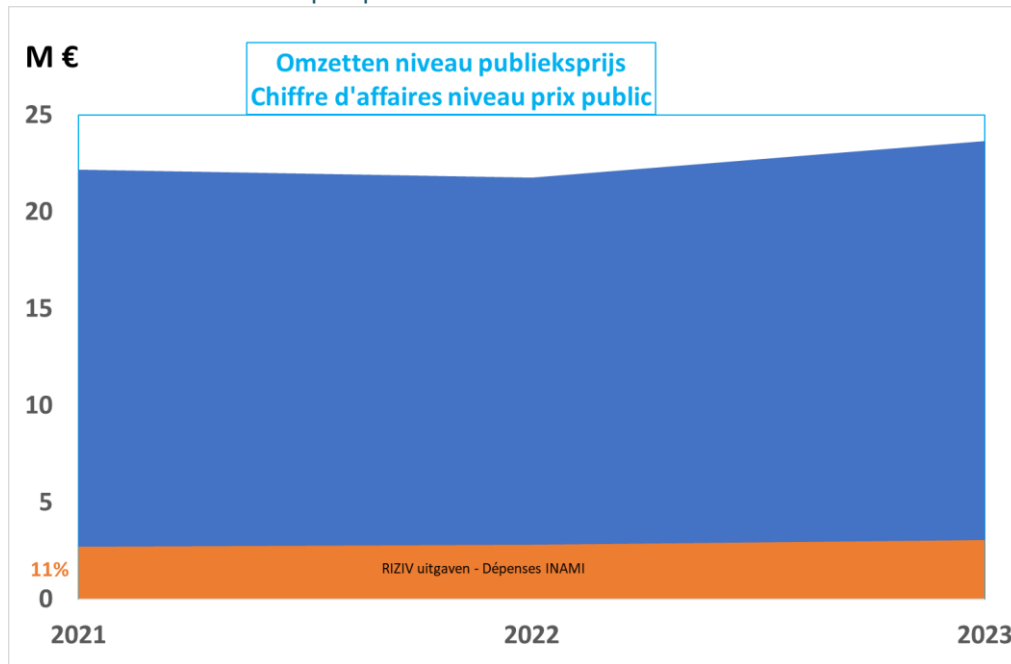
= grand total des données de tous les tableaux précédents

**Tableau 15.** Total des chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public

million EURO	2021	2022	2023
Toute mode d'administration	22,2	21,7	23,7

dont 11% remboursés :

**Figure 1.** Chiffre d'affaires niveau prix public



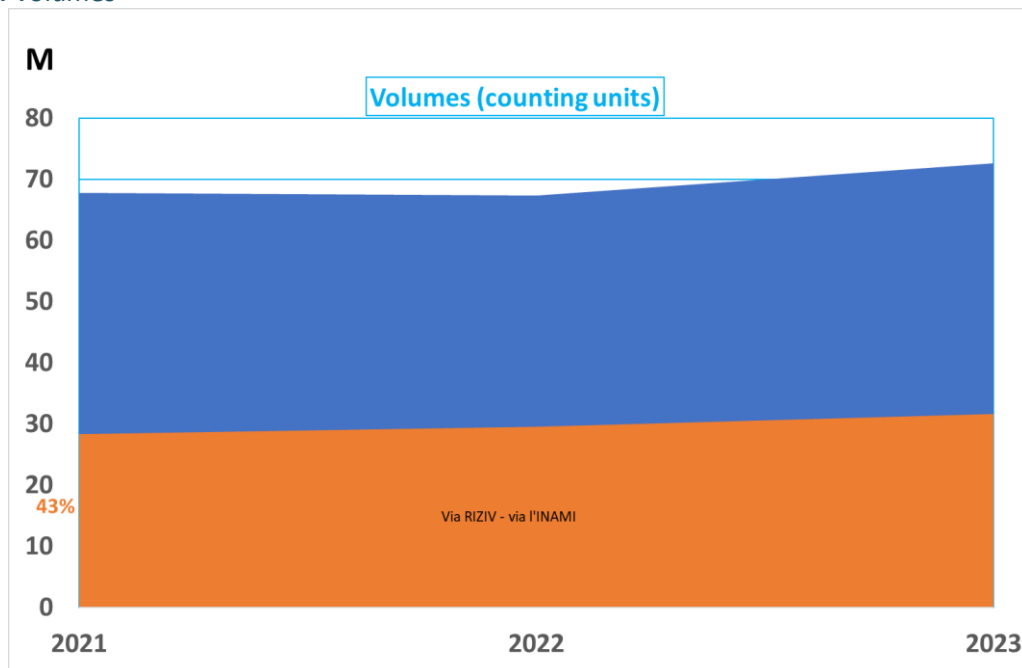
M €: million EURO

**Tableau 16.** Total des volumes exprimés en unités

Million unités	2021	2022	2023
Toute mode d'administration	67,7	67,4	72,6

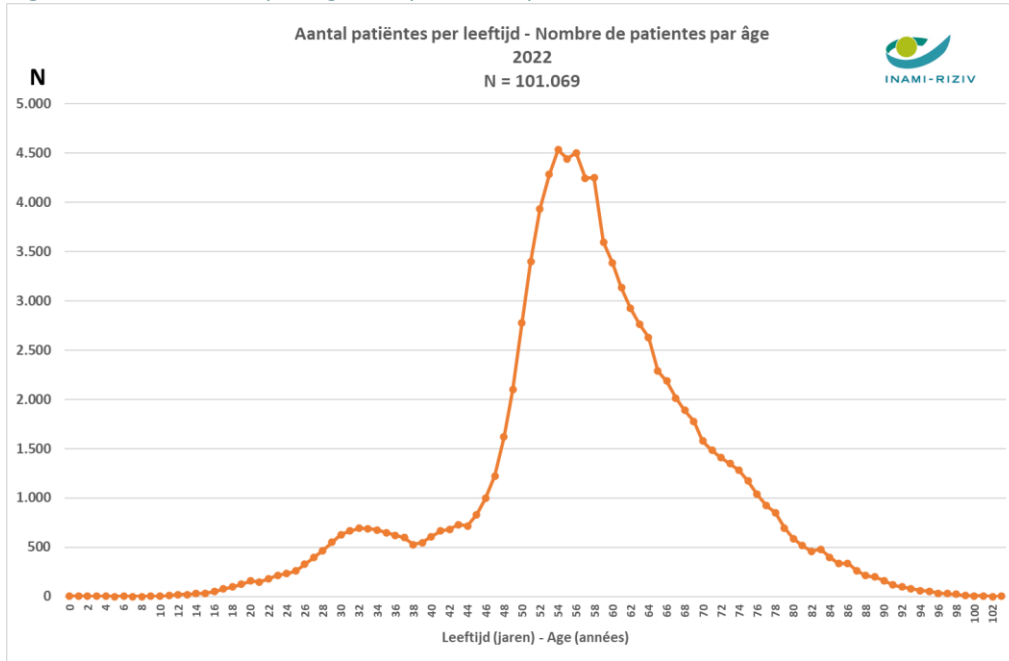
dont 43% remboursés :

**Figure 2.** Volumes

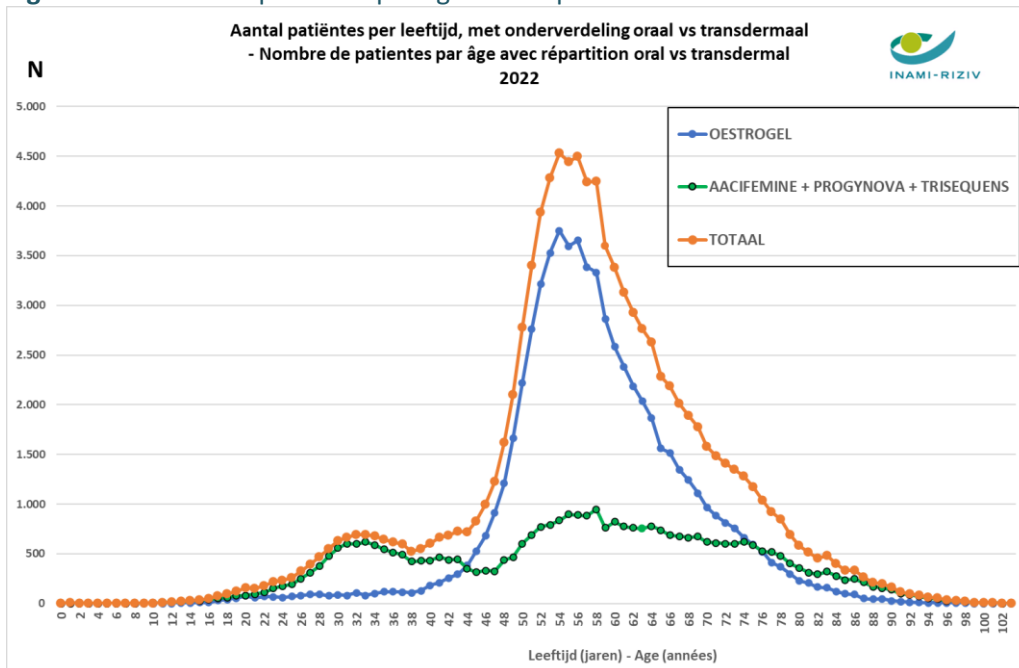


M: million unités

**Figure 3.** Distribution par âge des patientes prenant un médicament remboursable en 2022



**Figure 4.** Nombre de patientes par âge avec répartition voie orale versus voie transdermale



## i.8.9. Discussion et conclusion

1. La classification pharmacologique du Centre belge d'Information pharmacothérapeutique a été suivie.
2. Dans cette classe, la plupart des médicaments sont utilisés en dehors du cadre de l'assurance-maladie : 89% exprimé en chiffres d'affaires et 57% en termes de volume. Il en est déduit que les associations d'estroprogestatifs plus chers représentent une partie importante hors assurance-maladie.



3. Dans les médicaments remboursables, c'est l'OESTROGEL gel transdermique qui est le plus utilisé. Hors assurance-maladie, le FEMOSTON en comprimés, un estroprogestatif, est le plus utilisé.
4. Sont peu utilisés : prastérone ou déhydroépiandrostérone ; l'association estrogènes + bazédoxifène ; l'extrait sec de la racine du Cimicifuga racemosa ou de l'actée à grappe.

# Conclusions

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



# Partie 1. Introduction générale à la ménopause

## Questions pour le jury :

Description du tableau clinique et diagnostic

- a. Comment définit-on la "ménopause" ?
- b. Comment le diagnostic est-il posé ?
- c. Quelles sont les manifestations cliniques possibles de la ménopause (différents types de symptômes ?) et quel est son profil épidémiologique ?
- d. La différenciation entre la ménopause et les symptômes de la ménopause est-elle importante ? Quelle est la différence de durée entre la ménopause et les symptômes de la ménopause ?
- e. Quelle est la meilleure façon de suivre la ménopause ?





## 1.1. Comment définit-on la "ménopause" ?

### 1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur cet élément.

### 1.1.2. Avis de l'expert (Ameryckx 2024) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

#### 1.1.2.1. Ménopause naturelle

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

#### 1.1.2.2. Ménopause induite

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

#### 1.1.2.3. Ménopause prématurée et ménopause précoce

Une ménopause qui survient bien plus tôt que l'âge moyen de 51 ans. La ménopause avant l'âge de 40 ans est donc appelée ménopause prématurée. Cependant, l'expression IOP ou « insuffisance ovarienne prématurée » est plus appropriée pour décrire la « perte » précoce de la fonction ovarienne que l'insuffisance ovarienne définitive. Elle survient chez +/- 1 % des femmes de moins de 40 ans et chez 0,1 % des femmes de moins de 30 ans. La ménopause qui survient entre 40 et 45 ans est appelée ménopause « précoce ». Ce groupe de femmes mérite une attention particulière étant donné la morbidité plus élevée due à l'apparition précoce de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose, de déclin cognitif et de dysfonction sexuelle. Il existe un large consensus sur le fait qu'en l'absence de contre-indications, la substitution hormonale doit être instaurée jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (51 ans).

#### 1.1.2.4. Préménopause

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

#### 1.1.2.5. Postménopause

La période écoulée depuis les dernières règles ou depuis l'ablation chirurgicale des ovaires.

#### 1.1.2.6. Périménopause

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



### 1.1.2.7. Transition ménopausique

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

### 1.1.3. Conclusion du jury

#### 1.1.3.1. Ménopause naturelle

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

#### 1.1.3.2. Ménopause induite

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

#### 1.1.3.3. Ménopause prématurée et ménopause précoce

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

#### 1.1.3.4. Préménopause

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

#### 1.1.3.5. Postménopause

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

#### 1.1.3.6. Périménopause

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





### 1.1.3.7. Transition ménopausique

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

## 1.2. Comment le diagnostic est-il posé ?

### 1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur cet élément.

### 1.2.2. Avis de l'expert (Ameryckx 2024) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Comment le diagnostic est-il posé ? (Rees 2022)

#### 1.2.2.1. Sur le plan clinique

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

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

#### 1.2.2.2. Examens endocriniens

##### 1.2.2.2.1. FSH et estradiol (Figure 5)

1. Au moment de la « ménopause », les taux de FSH augmentent et les taux d'estradiol chutent brusquement et de façon permanente.
2. Toutefois, pendant la périménopause, ces valeurs peuvent considérablement varier d'un cycle à l'autre et même au cours d'un même cycle. Les valeurs de la FSH augmentent progressivement et constituent un marqueur de la déplétion folliculaire. La FSH peut cependant présenter des valeurs postménopausiques, dans un cycle pourtant encore ovulatoire (Hale 2009). Les valeurs d'estradiol fluctuent entre des valeurs hypo- mais aussi hyperestrogéniques. Elles ne sont donc pas utiles pour diagnostiquer la périménopause.
3. Il n'est donc pas approprié de doser systématiquement la FSH et l'estradiol chez les femmes de plus de 45 ans.
4. Le test est également inutile chez les femmes qui prennent la pilule contraceptive combinée, la minipilule ou une préparation progestative à haute dose.



5. Indication d'un bilan hormonal FSH/estradiol :
  - a. Femmes < 45 ans présentant des symptômes vasomoteurs et des modifications du cycle menstruel ou ayant un DIU-LNG
  - b. Femmes < 40 ans : dosage au moins 2 fois avec un intervalle de 4-6 semaines
6. En cas de test de la FSH et de l'estradiol :
  - a. Au moins 1 mois sans contraception
  - b. Au moins 2 prises de sang à 4-6 semaines d'intervalle
  - c. La FSH doit être > 40 UI/ml et l'estradiol doit être < 25 UI/ml → si ces valeurs se répètent, elles confirment la ménopause

#### 1.2.2.2.2. Tests thyroïdiens

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

Indication d'un dosage de la TSH et de T4 en laboratoire à l'instauration d'un THM :

1. en présence de symptômes pertinents
2. si le traitement par THM ne fait pas diminuer les symptômes.
3. Femmes < 45 ans présentant des symptômes vasomoteurs et/ou des modifications du cycle menstruel.

#### 1.2.2.2.3. Prolactine

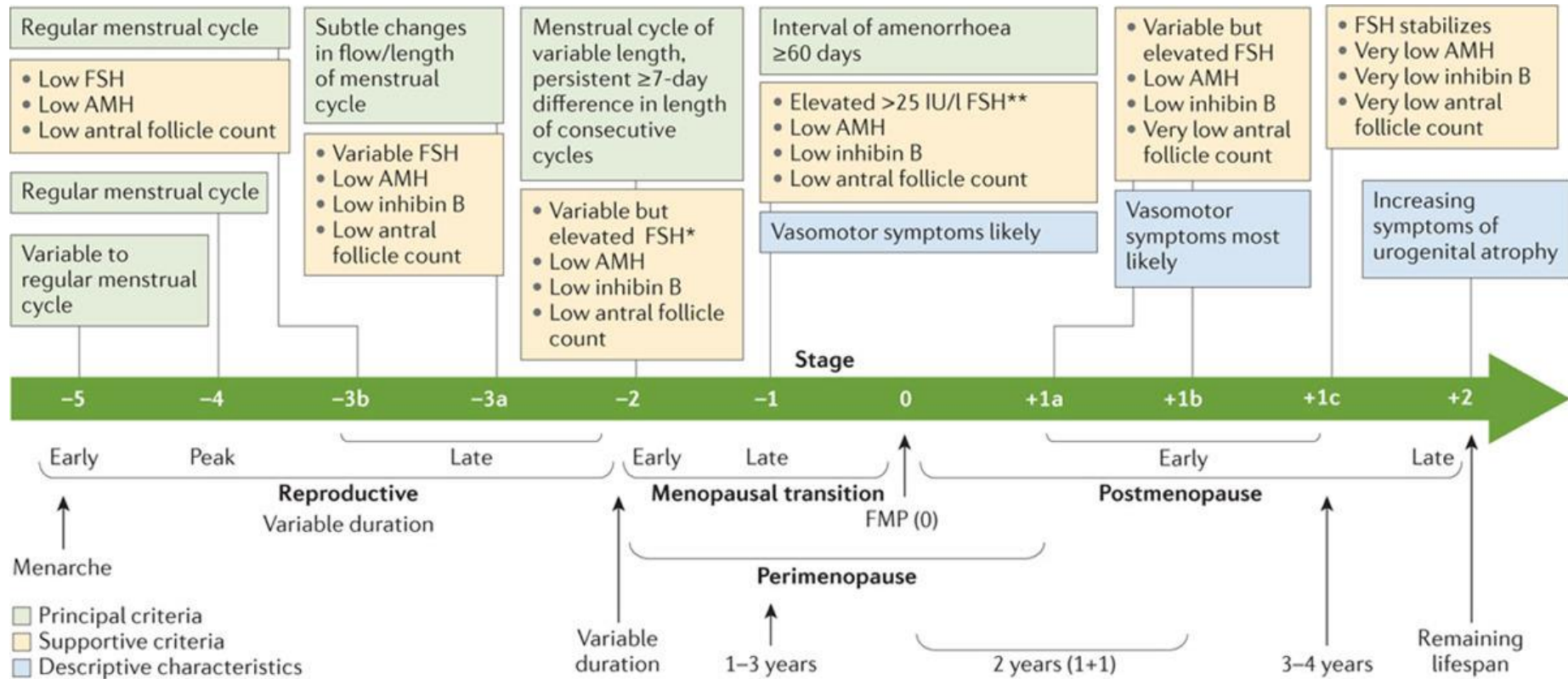
Indication d'investigation :

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

#### 1.2.2.2.4. Hormone de grossesse

HCG (gonadotrophine chorionique humaine).

Figure 5.





## 1.2.3. Conclusion du jury

### 1.2.3.1. Sur le plan clinique

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

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

### 1.2.3.2. Examens endocriniens

#### 1.2.3.2.1. FSH et estradiol

Tester la FSH et l'estradiol uniquement chez :

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

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

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

#### 1.2.3.2.2. Tests thyroïdiens

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

#### 1.2.3.2.3. Prolactine

Indication d'investigation :

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

#### 1.2.3.2.4. Hormone de grossesse

HCG (gonadotrophine chorionique humaine).

---

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

[https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_texte\\_court\\_20221124.pdf](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_court_20221124.pdf), où l'on peut lire:

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

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



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

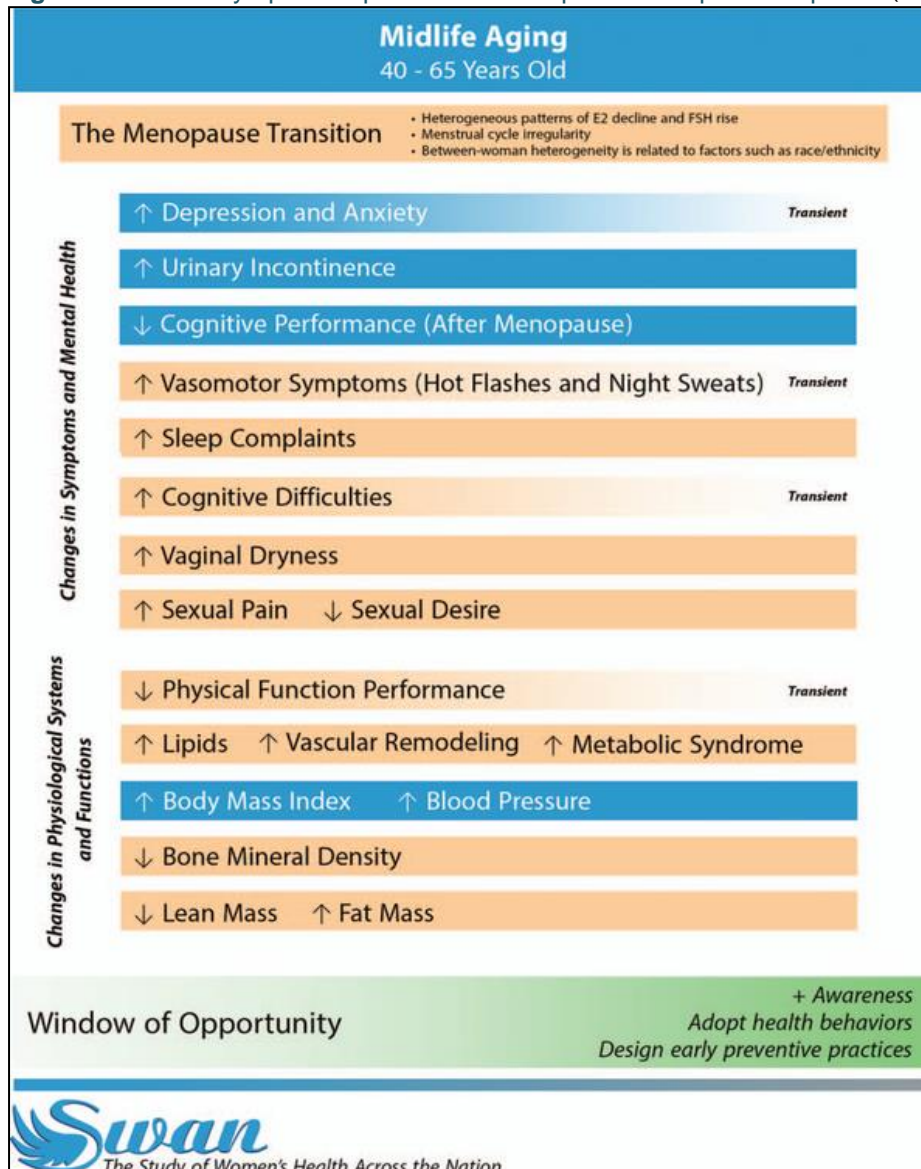
#### 1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur cet élément.

#### 1.3.2. Avis de l'expert (Ameryckx 2024) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Manifestations cliniques de la ménopause et profil épidémiologique: (figure 6)

Figure 6. SWAN: symptômes pendant la ménopause et la périménopause (El Khoudary 2019)





## 1.3.2.1. Symptômes vasomoteurs : bouffées de chaleur et sueurs nocturnes (Gold 2006)

### 1.3.2.1.1. Quoi

Bouffée de chaleur, le plus souvent dans la partie supérieure du corps et au niveau du visage. Ce phénomène s'accompagne souvent de sueurs (intenses), de palpitations et d'anxiété. Les bouffées de chaleur durent généralement quelques minutes. Les bouffées de chaleur nocturnes sont souvent accompagnées de sueurs nocturnes et/ou de réveils.

### 1.3.2.1.2. Fréquence

60 à 80 % des femmes (péri)ménopausées présentent des symptômes vasomoteurs. Environ 1/3 de ce groupe présente des symptômes sévères.

### 1.3.2.1.3. Facteurs de risques

Périménopause tardive et postménopause précoce, ethnie africaine, tabagisme, obésité, humeur dépressive (effet bidirectionnel).

### 1.3.2.1.4. Durée

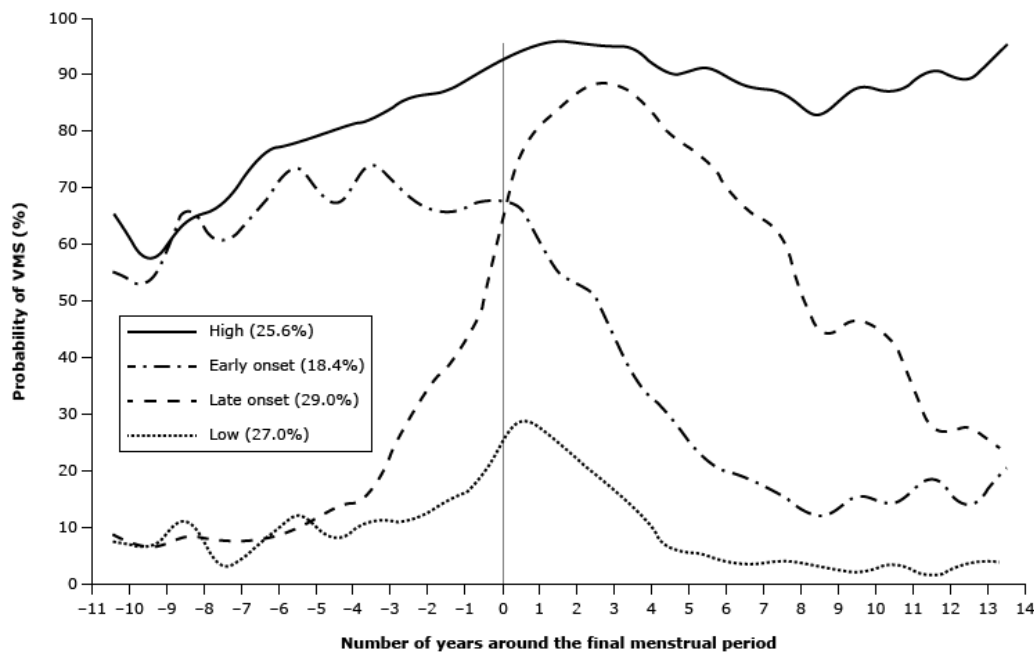
Ils commencent souvent dès la périménopause et persiste pendant 7,4 ans en moyenne, mais peuvent durer beaucoup plus longtemps chez environ 20 % des femmes. Le moment et la fréquence des symptômes vasomoteurs varient au cours de la transition ménopausique, avec 4 schémas identifiés (figure 7) :

- a. apparition précoce des symptômes vasomoteurs 11 ans avant les dernières règles avec diminution peu après, « femmes ayant des bouffées de chaleur précoces (early flushers) »,
- b. apparition, à peu près au moment des dernières règles avec une diminution ultérieure,
- c. apparition précoce de symptômes vasomoteurs fréquents pendant la périménopause et persistant longtemps pendant la postménopause, « femmes ayant des bouffées de chaleur sévères (super flushers) » (ce schéma est plus probable en cas de tabagisme, d'obésité, de présence d'une dépression...)
- d. une fréquence faible et persistante de symptômes vasomoteurs. (Gold 2006)



**Figure 7.** Trajectoires des symptômes vasomoteurs au cours de la transition ménopausique

**Trajectories of vasomotor symptoms over the menopause transition**



Probability of VMS represents the average observed probability of VMS at each time point within each trajectory subgroup. No factors were included in the model.

VMS: vasomotor symptoms.

From: Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016 23:1067. DOI: [10.1097/GME.0000000000000676](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000676). Copyright © 2016 The North American Menopause Society. Reproduced with permission from Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.



### 1.3.2.1.5. Effet

Sommeil nocturne interrompu, fatigue, troubles de la concentration, symptômes dépressifs et angoisses, diminution de la qualité de vie. Elles sont souvent accompagnées de palpitations cardiaques.

### 1.3.2.1.6. Lien avec la santé ?

De plus en plus d'études (WHI, HERS, SWAN) établissent une association entre la fréquence et la persistance des bouffées de chaleur et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire sous-jacents (dysfonction endothéliale, calcifications de l'aorte, épaisseur plus élevée de l'intima-media, hypertension). Les bouffées de chaleur peuvent être la manifestation d'une modification négative sous-jacente des vaisseaux sanguins. Les bouffées de chaleur précoces et les bouffées de chaleur sévères, en particulier, sont liées à un risque cardiovasculaire accru. Qui plus est, on observe aussi, chez les femmes qui présentent des symptômes vasomoteurs plus fréquents, une densité osseuse plus faible et un remodelage osseux plus élevé. (Thurston 2011)

### 1.3.2.1.7. Autre étiologie des bouffées de chaleur

Dysfonctionnement de la thyroïde (hypo- ou hyperthyroïdie) ; hypo- ou hyperglycémie ; hypo- ou hypertension ; cancer ; mastocytose.





### 1.3.2.2. Sautes d'humeur et dépression

La périménopause et la ménopause précoce sont des périodes où les femmes sont plus vulnérables aux symptômes dépressifs et à l'apparition d'une dépression clinique. (risque 2 à 5 fois plus élevé). Les symptômes de dépression et d'anxiété ont tendance à diminuer après la ménopause.

Les femmes qui ont des antécédents de syndrome prémenstruel, de dépression postnatale ou de dépression semblent être particulièrement sujettes à une nouvelle dépression.

La cause de cette vulnérabilité accrue est plutôt multifactorielle. Les désagréments physiques associés à la transition (principalement les symptômes vasomoteurs et l'insomnie) jouent un rôle important, mais les facteurs de stress psychosociaux, le manque de soutien social, le mode de vie, les caractéristiques sociodémographiques et des antécédents de dépression ou de troubles anxieux constituent également des facteurs importants. Il est vraisemblable que l'altération de l'environnement des estrogènes et de la progestérone contribue au risque de dépression à ce stade de la vie, peut-être par un effet indirect sur les systèmes de la sérotonine, de la noradréline et des neurotransmetteurs, liés à l'étiologie de la dépression. Toutefois, les données à l'appui de cette affirmation sont largement indirectes et rares. (Joyce 2011)

Les sautes d'humeur et la dépression ne constituent pas en soi une indication pour l'instauration d'un THM. Le THM peut cependant s'avérer utile dans les troubles de l'humeur déclenchés par des symptômes vasomoteurs. Le THM peut également faciliter l'abandon progressif des ISRS dans le traitement de la dépression. (avis d'expert)

### 1.3.2.3. Troubles du sommeil

Un symptôme fréquemment rapporté pendant la transition périménopausique. Difficultés à s'endormir, et surtout, réveils plus fréquents la nuit ou réveil avant l'heure prévue. Les données longitudinales de SWAN (n=1258 femmes d'âge moyen) ont montré que seulement 15 % des femmes d'âge moyen signalent une augmentation des troubles du sommeil (réveils fréquents) pendant la périménopause, et que les autres connaissent une augmentation stable des troubles du sommeil, ce qui correspond à une augmentation des troubles du sommeil liée au vieillissement et non spécifique à la ménopause. Les troubles du sommeil sont souvent accompagnés de sueurs nocturnes et de bouffées de chaleur nocturnes, mais ils peuvent aussi survenir indépendamment des symptômes vasomoteurs. Étonnamment, les mesures objectives effectuées pendant la ménopause ne révèlent aucune détérioration de la durée du sommeil ou du sommeil profond. Certaines mesures EEG révèlent un sommeil encore plus profond et plus long, mais montrent des signes d'hyperactivité cérébrale pendant le sommeil non paradoxal. Ce schéma est également observé chez les personnes souffrant d'insomnie. Par conséquent, les femmes ont souvent l'impression de ne pas avoir un sommeil récupérateur de qualité. (Kravitz 2017) Il existe des associations significatives entre les mesures objectives et subjectives de la mauvaise qualité du sommeil et de la santé cardiovasculaire chez les femmes ménopausées. (syndrome métabolique, athérome carotidien et aortique, rigidité artérielle plus élevée)

### 1.3.2.4. Problèmes de concentration, de mémoire et brouillard cérébral

Environ 60 % des femmes d'âge moyen signalent des problèmes de mémoire pendant la période de transition. Des analyses longitudinales montrent un déclin temporaire et subtil des performances cognitives pendant la périménopause, qui se rétablit généralement après la ménopause. On constate principalement une baisse de la vitesse de traitement et de la mémoire épisodique verbale. En





particulier, les femmes présentant des symptômes dépressifs ou des troubles anxieux obtiennent de moins bons résultats à ces tests. Le déclin des fonctions cognitives lié à l'âge commence plus tard après la ménopause et est lié à l'âge plutôt qu'au temps écoulé depuis les dernières règles. (El Khoudary 2019)

### 1.3.2.5. Céphalée et migraine

Elles sont plus fréquentes et/ou s'aggravent souvent pendant la périménopause, une période marquée par des fluctuations importantes des taux hormonaux. Après le début de la ménopause naturelle, les migraines « hormonales » s'atténuent progressivement. (El Khoudary 2019, MacGregor 2020)

### 1.3.2.6. Prise de poids, répartition des graisses

La prise de poids à l'âge moyen, qui s'accompagne souvent d'une diminution des dépenses énergétiques, peut s'expliquer en grande partie par l'évolution de l'âge chronologique plutôt que par la sénescence reproductive.

Composition corporelle : la période de transition est associée de manière indépendante à des changements défavorables de la composition corporelle. Une augmentation accélérée de la masse grasse, la perte de la masse maigre et une augmentation du tissu adipeux viscéral.

### 1.3.2.7. Symptômes musculosquelettiques : douleurs musculaires et articulaires

La prévalence des douleurs musculosquelettiques, des douleurs articulaires et de l'arthrite augmente avec l'âge, mais elle est exacerbée par la ménopause. Autour de la période de la ménopause, jusqu'à 50 % des femmes mentionnent des douleurs musculosquelettiques, principalement des douleurs articulaires au niveau des petites articulations. C'est le symptôme prédominant chez +/- 20 % des femmes en ménopause. Les douleurs articulaires associées à la ménopause disparaissent souvent d'elles-mêmes et sont donc temporaires. L'arthrose touche 47 % des femmes au cours de leur vie. Les processus initiaux ne sont pas clairs, mais ils débutent souvent autour de la période de la ménopause. L'impact probable des hormones sexuelles sur la pathogenèse doit encore faire l'objet d'études plus approfondies. La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde augmente également pendant la période de transition. La relation de cause à effet avec les hormones n'est pas encore claire. (Watt 2018)

### 1.3.2.8. Symptômes génito-urinaires

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause regroupe des symptômes associés aux effets de la carence en estrogènes au niveau des lèvres, du vagin, de l'urètre, de la vessie, des muscles du plancher pelvien, des ligaments et des fascias. (El Khoudary 2019)

#### 1.3.2.8.1. Atrophie vulvo-vaginale

L'atrophie vulvo-vaginale est une affection chronique et progressive qui survient à la suite d'une baisse des taux d'estrogènes. Il en résulte une réduction des tissus conjonctifs collagène et élastine, un amincissement de l'épithélium vaginal, des changements dans les cellules musculaires lisses et une réduction de la quantité des vaisseaux sanguins. Ces changements réduisent l'élasticité du vagin,



augmentent l'acidité et modifient la flore vaginale. L'atrophie vulvo-vaginale concerne 50 à 65 % des femmes ménopausées.

Les symptômes sont :

1. Sécheresse vaginale due à une diminution de la lubrification (~ 19 % au début de la périménopause ~ 34 % pendant la postménopause)
2. Sensation de brûlure et irritation vaginales
3. Dyspareunie superficielle
4. Baisse de la libido due aux symptômes ci-dessus et à la diminution du taux de testostérone (~64 %).
5. Susceptibilité aux infections vaginales en raison de la perturbation du PH vaginal et du microbiome vaginal.

### 1.3.2.8.2. Troubles urinaires

1. L'incontinence urinaire est un symptôme fréquemment rapporté chez les femmes d'âge moyen, mais malgré une corrélation, aucune association claire ne peut être observée avec la ménopause ou la baisse des taux d'estradiol (68 %). En revanche, l'âge, l'obésité, la prise de poids et le diabète augmentent le risque de développer une incontinence urinaire. (Russo 2021)

2. La pollakiurie, la nycturie et la miction impérieuse sont des symptômes qui font partie du « syndrome de la vessie hyperactive » et sont dus à des contractions involontaires du muscle détrusor de la vessie pendant la phase de remplissage de la miction. (~5 % au milieu de la vie et ~20 % après l'âge de 65 ans). Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour prouver un lien entre la carence en estrogènes et l'hyperactivité vésicale après la ménopause. L'effet positif des estrogènes par voie vaginale a été clairement démontré. (Russo 2021)

3. Les infections urinaires récurrentes touchent les femmes ménopausées de manière disproportionnée par rapport aux femmes préménopausées. (15 à 20 % des femmes âgées de 70 à 75 ans présentent une bactériurie). Des changements au niveau de l'urobiome et du microbiome vaginal réduisent les défenses naturelles contre les infections vaginales et urinaires. Chez les femmes ménopausées plus âgées, la modification de l'anatomie (cystocèle avec résidus postmictionnels) et un éventuel diabète ont également un effet favorisant.

### 1.3.2.9. Manifestations infracliniques liées à la transition ménopausique (pas à l'âge) (Thurston 2011, Rees 2022)

1. Plusieurs paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-C et taux d'apolipoprotéine B) augmentent considérablement au cours de la transition ménopausique tardive.

2. Augmentation de l'incidence du syndrome métabolique

3. Santé vasculaire : augmentation de l'artériosclérose des artères carotides et de la rigidité vasculaire.

4. La perte de densité minérale osseuse commence quelques années avant les dernières règles, c'est-à-dire pendant la transition ménopausique. Après la ménopause, la perte osseuse ralentit, mais ne s'arrête pas.



### 1.3.3. Conclusion du jury

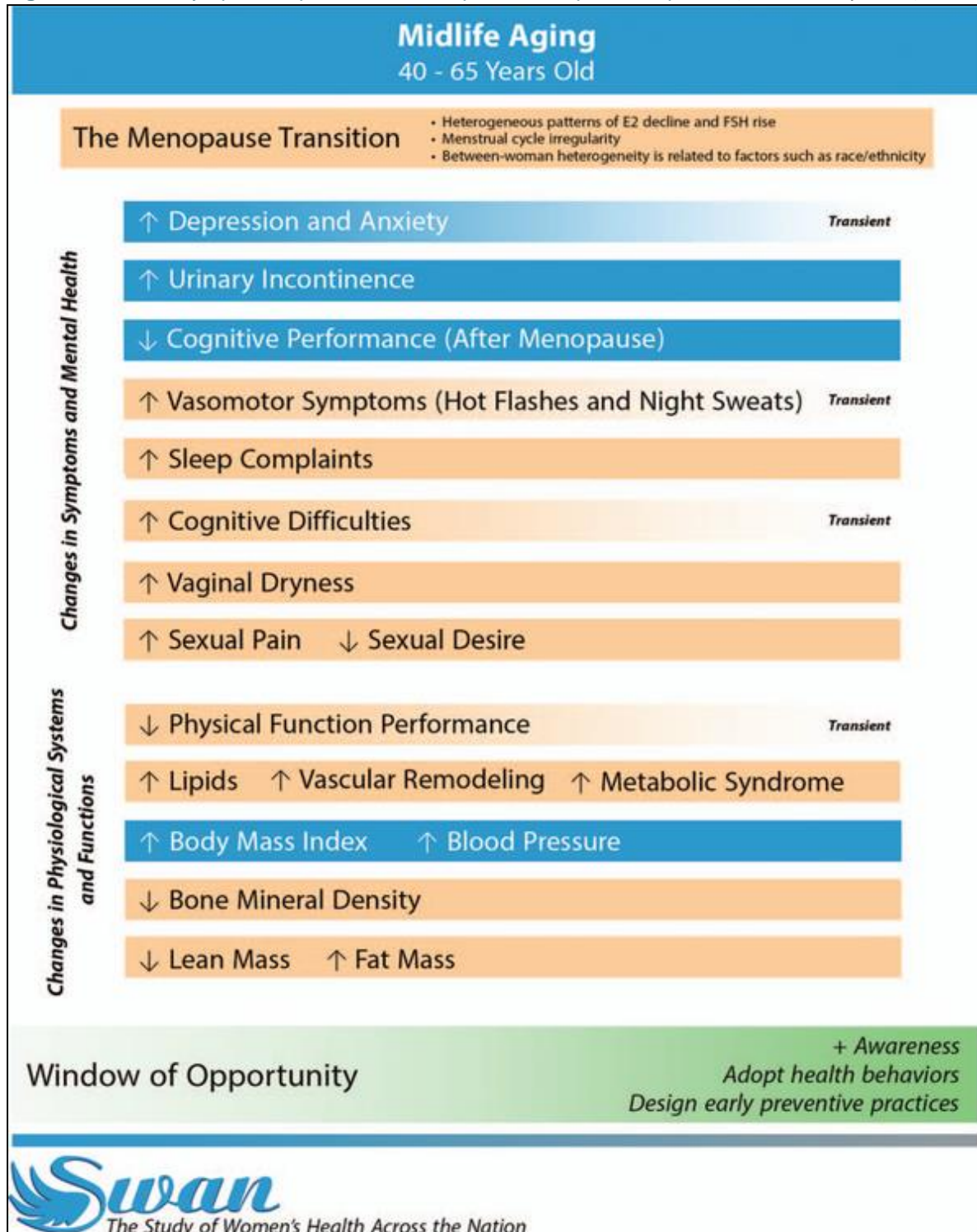
Le jury retient surtout les points suivants de l'exposé de l'expert sur les manifestations cliniques possibles et le schéma épidémiologique :

1. Symptômes vasomoteurs : bouffées de chaleur et sueurs nocturnes (Gold 2006)
2. Variation d'humeur et dépression : La périménopause et la ménopause précoce sont des périodes où les femmes sont plus vulnérables aux symptômes dépressifs et à l'apparition d'une dépression clinique. (risque 2 à 5 fois plus élevé).
3. Troubles du sommeil : Un symptôme fréquemment rapporté pendant la transition périménopausique. Difficultés à s'endormir, et surtout, réveils plus fréquents (15%).
4. Problèmes de concentration, de mémoire et brouillard cérébral : Environ 60 % des femmes d'âge moyen signalent des problèmes de mémoire pendant la période de transition.
5. Céphalée et migraine : Elles sont plus fréquentes et/ou s'aggravent souvent pendant la périménopause. Après le début de la ménopause naturelle, les migraines « hormonales » s'atténuent progressivement. (El Khoudary 2019, MacGregor 2020)
6. Prise de poids et modification de la répartition de la graisse.
7. Symptômes musculosquelettiques : douleurs musculaires et articulaires. Autour de la période de la ménopause, jusqu'à 50 % des femmes mentionnent des douleurs musculosquelettiques. C'est le symptôme prédominant chez +/- 20 % des femmes en ménopause.
8. Symptômes génito-urinaires : Le syndrome génito-urinaire de la ménopause regroupe des symptômes associés aux effets de la carence en estrogènes au niveau des lèvres, du vagin, de l'urètre, de la vessie, des muscles du plancher pelvien, des ligaments et des fascias. (El Khoudary 2019)
  - 8.1. L'atrophie vulvo-vaginale concerne 50 à 65 % des femmes ménopausées.
  - 8.2. Troubles urinaires :
    - L'incontinence urinaire est un symptôme fréquemment rapporté chez les femmes d'âge moyen, mais malgré une corrélation, aucune association claire ne peut être observée avec la ménopause ou la baisse des taux d'estradiol. (68%).
    - 'syndrome de la vessie hyperactive' (~5 % au milieu de la vie et ~20 % après l'âge de 65 ans). Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour prouver un lien entre la carence en estrogènes et l'hyperactivité vésicale après la ménopause. (Russo 2021)
    - Les infections urinaires récurrentes (15 à 20 % des femmes âgées de 70 à 75 ans présentent une bactériurie).
9. Manifestations infracliniques liées à la transition ménopausique (pas à l'âge): (Thurston 2011, Rees 2022)
  - 9.1. Plusieurs paramètres lipidiques augmentent au cours de la transition ménopausique tardive.
  - 9.2. Augmentation de l'incidence du syndrome métabolique
  - 9.3. Diminution de la santé vasculaire
  - 9.4. La perte de densité minérale osseuse commence quelques années avant les dernières règles



La figure 6, présentée par l'expert, donne une bonne vue d'ensemble de ces manifestations cliniques de la ménopause :

Figure 6. SWAN: symptômes pendant la ménopause et la périménopause (El Khoudary 2019)





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

### 1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur cet élément.

### 1.4.2. Avis de l'expert (Ameryckx 2024) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

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

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

### 1.4.3. Conclusion du jury

Le jury est d'accord avec l'expert.

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

La ménopause et la périménopause marquent une phase critique caractérisée par des changements notables dans les cycles hormonaux et menstruels ainsi que par des symptômes physiologiques et psychosociaux. Il s'agit d'une étape importante pour l'état de santé des femmes. Les « symptômes » associés commencent souvent dès la phase de la ménopause et chez certaines femmes ils peuvent



persister jusqu'à tard dans la postménopause. L'apparition précoce et fréquente de symptômes vasomoteurs pendant la période de transition ainsi que leur persistance après la ménopause sont associées à un impact négatif sur la santé cardiovasculaire. (Thurston 2011) Les effets des changements hormonaux sur l'organisme, combinés au vieillissement, sont souvent permanents et cumulatifs. Les effets négatifs sur les marqueurs de la santé cardiovasculaire (lipides, remodelage vasculaire et composition de la graisse corporelle), le remodelage osseux et la dysfonction sexuelle sont une conséquence directe de la transition. D'autres effets sont plutôt temporaires et surtout présents pendant la phase de transition et la première phase de la postménopause, notamment les effets sur l'humeur, le sommeil, les difficultés cognitives et les douleurs articulaires. Cette étape de la vie est l'occasion d'informer les femmes sur l'impact de cette période sur leur corps et de l'importance d'adopter un mode de vie sain ainsi que des stratégies préventives.

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

### 1.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur cet élément.

### 1.5.2. Avis de l'expert (Ameryckx 2024) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1. La transition ménopausique et la postménopause entraînent des modifications de l'environnement hormonal, du bien-être physique et psychologique ainsi que de nombreux changements métaboliques au niveau du métabolisme des lipides et des sucres, de métabolisme cardiovasculaire et osseux, entre autres. Ces changements négatifs ont un impact sur l'apparition des maladies chroniques chez les femmes d'un certain âge. C'est le moment idéal pour donner des conseils en matière de prévention. (El Khoudary 2020)
2. Conseils sur le mode de vie : la prise en compte des facteurs liés au mode de vie a un effet positif sur les symptômes de la ménopause et sur la santé en général. Il s'agit d'une pierre angulaire de la gestion de la ménopause !
  - 2.1. Viser un poids de santé. Éviter l'obésité abdominale. L'adiposité viscérale est associée à un risque accru de mortalité, même chez les personnes ayant un IMC normal.
  - 2.2. Avoir une alimentation équilibrée et saine : l'apport énergétique doit être équilibré par rapport à la consommation énergétique.
    - 2.2.1. Le régime méditerranéen traditionnel est considéré comme équilibré et contient beaucoup de légumes, de fruits, de céréales complètes, de noix, de graines, de graisses insaturées saines (huile d'olive), une consommation modérée de poisson et de volaille, une faible consommation de viande rouge, de charcuterie, de produits laitiers et de sucreries. (Canoa 2020) Faible consommation de glucides simples, d'alcool, de graisses saturées et de produits alimentaires transformés. La mise en œuvre de ce régime alimentaire sain à « long terme » peut
      - réduire le risque cardiovasculaire ainsi que l'incidence des événements cardiovasculaires et des décès qui en résultent
      - conduire à une composition corporelle plus favorable
      - maintenir ou améliorer la densité minérale osseuse chez les femmes atteintes d'ostéoporose





- aider à prévenir le déclin cognitif
- réduire le risque de cancer du sein
- réduire le risque de mortalité toute cause

À court terme, ce régime alimentaire :

- améliore les symptômes vasomoteurs
- améliore les facteurs de risque cardiovasculaire tels que la tension artérielle, le cholestérol et la glycémie
- améliore l'humeur et les symptômes de la dépression

2.2.2. Avoir un apport adéquat en calcium : un apport alimentaire total en calcium de 1.200 mg/jour est recommandé, de préférence à partir d'aliments et de produits laitiers. Si cet apport quotidien n'est pas atteint par l'alimentation, il convient d'envisager la prise de suppléments oraux. Des doses plus élevées de calcium peuvent être nécessaires après une chirurgie bariatrique et chez les patientes souffrant d'achlorhydrie ; l'absorption du calcium peut être réduite par les inhibiteurs de la pompe à protons, auquel cas il convient de préférer les préparations à base de citrate de calcium. (Sanchez-Rodriguez 2020)

2.2.3. Apport adéquat en vitamine D : 600-1000 UI de vitamine D/jour sont recommandés, soit par l'exposition au soleil, soit par l'alimentation, soit encore par une supplémentation. La vitamine D assure une absorption adéquate du calcium dans l'intestin. Chez les femmes présentant un faible risque de fracture et ne nécessitant pas de traitement pharmacologique, il convient de viser un taux minimum de 25OHD  $\geq 30$  ng/ml ( $\geq 50$  nmol/L), avec une limite supérieure de  $\leq 50$  ng/ml ( $\leq 125$  nmol/L). (Sanchez-Rodriguez 2020)

2.3. Arrêter le tabagisme

2.4. Limiter la consommation d'alcool

2.5. Bouger suffisamment

2.5.1. au moins 150 à 300 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée ; ou au moins 75 à 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité élevée/semaine ; ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et élevée au cours de la semaine. (WHO 2021)

2.5.2. Exercices de renforcement musculaire d'intensité modérée ou supérieure couvrant tous les principaux groupes musculaires : 2 jours ou plus par semaine

3. Approche individuelle et holistique : constitution d'un dossier individuel avec

3.1. Une anamnèse des symptômes et l'âge

3.2. Les facteurs de risque cardiovasculaire, de thrombose, d'ostéoporose, de cancer du sein, ainsi que les éventuelles contre-indications à tout traitement hormonal ou non hormonal.

3.3. Un examen physique en fonction des symptômes et dans le cadre de la prévention. L'enregistrement de la tension artérielle, du poids, de la taille, de l'IMC et de la circonférence abdominale.

3.4. Une prise de sang récente est-elle disponible ? Recenser les paramètres de risque cardiovasculaire : triglycérides, cholestérol, glycémie, insulino-résistance, thyroïde.

3.5. Mammographie à jour et note du type de tissu de la glande mammaire ?

3.6. Une échographie du petit bassin n'est pas nécessaire chez toutes les femmes (cave risque d'hyperplasie endométriale).

3.7. Densitométrie osseuse ?



- 3.7.1. En Belgique, la mesure de la densité osseuse standard n'est remboursée qu'à partir de 65 ans.
- 3.7.2. Les lignes directrices du Belgian Bone Club recommandent un dépistage plus précoce à partir de 50 ans (ou plus tôt en cas de ménopause précoce) en fonction de la présence d'un ou de plusieurs des facteurs de risque suivants :
  - l'âge de la ménopause si elle survient plus tôt
  - âge ( $\geq 65$  ans), faible indice de masse corporelle ( $< 20$  kg/m<sup>2</sup>), antécédents de fractures de fragilité, antécédents de fracture de la hanche chez un parent au premier degré, perte de taille mesurée  $\geq 4$  cm, ostéoporose secondaire, ménopause précoce non substituée ( $< 45$ ), diabète sucré, traitement par glucocorticoïdes, maladies inflammatoires rhumatoïdes et consommation excessive d'alcool ( $\geq 3$  unités d'alcool/jour) et/ou tabagisme actuel. Chutes fréquentes ( $\geq 1$ /an) (Sanchez-Rodriguez 2020)
4. Conseils individuels sur les options permettant de répondre aux symptômes liés à la périménopause et à la ménopause.
  - 4.1. Discuter des alternatives non hormonales et de la substitution hormonale.
  - 4.2. discuter des avantages et des inconvénients. La meilleure façon de le faire est d'indiquer quels sont les risques « absolus » (par exemple, le risque supplémentaire est de x/1000 femmes/5 ans d'utilisation par rapport à un groupe placebo).
5. Elaboration d'un plan de traitement individuel, en concertation avec la patiente, en tenant compte du rapport risques/bénéfices. Des informations peuvent aussi être données aux femmes qui ne présentent pas de symptômes ménopausiques.
6. Évaluation du traitement instauré après 3 mois. Éventuelle adaptation du traitement. Suivi régulier de la satisfaction thérapeutique.
7. Suivi annuel par le médecin traitant.

Adaptation du traitement en fonction de l'âge, de la durée du traitement, de l'indication en début de traitement (par exemple, prévention de l'ostéoporose ?), de l'apparition de nouveaux facteurs de risque ou de la disponibilité de nouvelles données dans la littérature ou de nouvelles thérapies. Toujours en concertation et conformément aux souhaits de la patiente.
8. Suivi des mammographies :
  - 8.1. Par le biais d'un dépistage de la population, tous les deux ans
  - 8.2. Plus fréquent, en fonction des facteurs de risque individuels.
  - 8.3. En général, il n'est pas recommandé d'augmenter la fréquence des mammographies chez les femmes sous THM.
9. Suivi de la densitométrie osseuse :

Il n'existe pas de recommandations uniformes sur la périodicité du suivi par DEXA. Le suivi dépend d'un éventuel traitement, mais, dans l'ensemble, on peut envisager un délai de 2 à 5 ans. (Sanchez-Rodriguez 2020)
10. Une collaboration multidisciplinaire et un renvoi peuvent s'avérer nécessaires.

Un consultant en ménopause peut apporter une valeur ajoutée aux femmes qui recherchent davantage d'informations ou un accompagnement. Ce conseiller dispose en effet de plus de temps pour discuter des facteurs liés au mode de vie.





### 1.5.3. Conclusion du jury

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

1. La ménopause est le moment idéal pour donner des conseils sur la prévention des maladies chroniques et des symptômes à ce stade de la vie. (El Khoudary 2020)
2. Les conseils en matière de style de vie constituent une pierre angulaire de la politique liée à la ménopause.
  - Viser un poids de santé.
  - Avoir une alimentation équilibrée et saine, en mettant l'accent sur :
    - Un apport adéquat en calcium
    - Un apport adéquat en vitamine D
  - Arrêter le tabagisme
  - Limiter la consommation d'alcool
  - Bouger suffisamment
3. Approche individuelle et holistique : constitution d'un dossier individuel avec
  - Une anamnèse des symptômes et l'âge
  - Les facteurs de risque cardiovasculaire, de thrombose, d'ostéoporose, de cancer du sein, ainsi que les éventuelles contre-indications à tout traitement hormonal ou non hormonal.
  - Un examen physique en fonction des symptômes et dans le cadre de la prévention. L'enregistrement de la tension artérielle, du poids, de la taille, de l'IMC et de la circonférence abdominale.
  - La prise de sang dans le contexte des paramètres de risque cardiovasculaire
  - Mammographie à jour et note du type de tissu de la glande mammaire
  - Ostéodensitométrie ?
    - En Belgique, la mesure de la densité osseuse standard n'est remboursée qu'à partir de 65 ans.
    - Recommander un dépistage plus précoce à partir de 50 ans (ou plus tôt en cas de ménopause précoce) en fonction des facteurs de risque.
4. Elaboration d'un plan de traitement individuel, en concertation avec la patiente, en tenant compte du rapport risques/bénéfices.
5. Évaluation du traitement instauré après 3 mois. Éventuelle adaptation du traitement. Suivi régulier de la satisfaction thérapeutique.
6. Suivi annuel par le médecin traitant.
7. Suivi des mammographies.
8. Suivi de l'ostéodensitométrie.
9. Une collaboration multidisciplinaire et un renvoi peuvent s'avérer nécessaires.



# Partie 2. Traitements pharmacologiques

## Questions pour le jury :

### Traitements pharmacologiques

- a. Quelles sont les différents schémas de traitement pharmacologique ?
- b. Quelles sont les formes d'administration disponibles (avantages et inconvénients) ?
- c. Quels sont leurs effets indésirables ?
- d. Quelles sont les indications pour commencer un THM, chez les femmes avec ou sans symptômes ?
- e. Quand et comment passer d'une contraception hormonale à un THM ?
- f. Quand et comment peut-on/doit-on arrêter le THM ?





## 2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### 2.1.1.1. Différentes hormonothérapies, posologies et modalités d'administration

##### **Modalités d'administration**

AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent toutes d'administrer une polythérapie aux femmes qui ont un utérus pour réduire le risque de cancer de l'endomètre et d'administrer une monothérapie estrogénique aux femmes sans utérus. (recommandation forte)

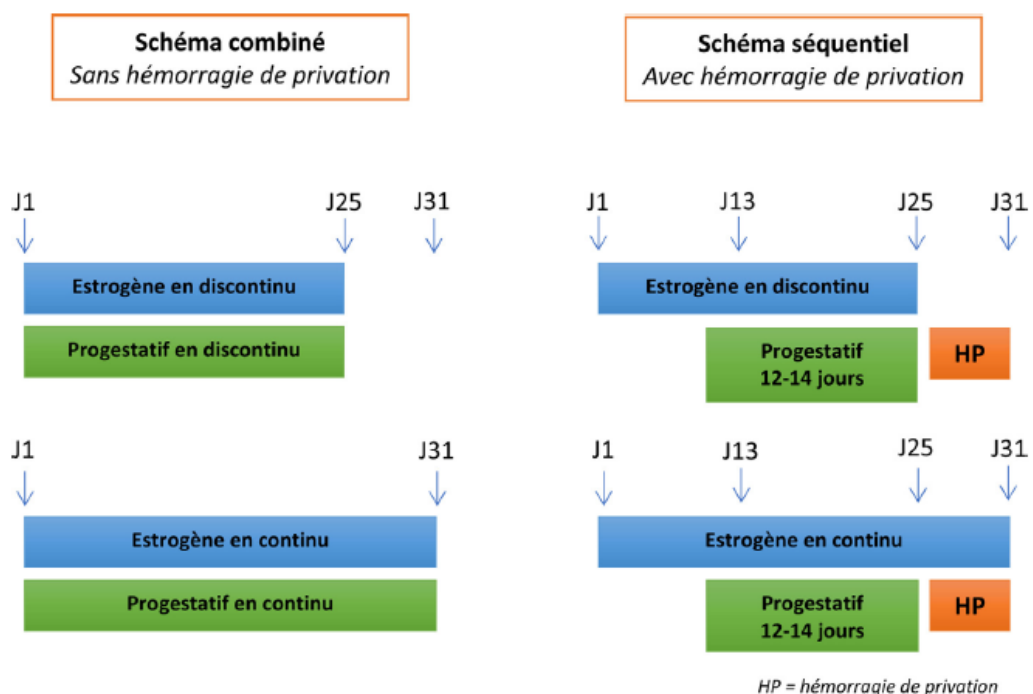
Chez les femmes sans utérus atteintes d'endométriose, le guide NHG 2022 recommande en outre d'administrer une polythérapie, quel que soit le statut ménopausique, et privilégie l'administration de progestatif en continu.

##### Chez les femmes ayant un utérus :

Selon le guide NHG 2022, l'administration continue de progestatif est privilégiée chez les femmes en postménopause.

Chez les femmes en périménopause, l'administration continue provoque des saignements fréquents et prolongés. NHG 2022 indique que, dans ce groupe, l'administration séquentielle (14 jours par mois) est l'option la plus évidente. Elle provoque une hémorragie de privation mensuelle.

**Figure 8.** Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu)



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

FR 2021 propose 4 schémas différents, mais ne recommande pas de protocole particulier comme étant associé au meilleur rapport bénéfice/risque. La durée recommandée pour la prise de



progestatif dans le cadre d'un THM séquentiel doit être d'au moins 12 jours par mois ou, au mieux, un schéma combiné.

FR 2021 ajoute qu'un schéma combiné continu doit être privilégié en cas de bouffées vasomotrices au cours de la période d'arrêt, de symptômes liés aux variations hormonales (migraines) ou de difficultés d'observance du schéma séquentiel (avis d'expert/expert opinion). Elle indique également que le schéma utilisé le plus souvent est le schéma combiné, en raison de sa supériorité en termes de risque endométrial (NP1).

AWMF 2020 propose aussi deux schémas (cyclique ou continu) pour le progestatif dans un THM combiné, avec une durée d'utilisation minimum de 10-14 jours, car toute administration de plus courte durée risque d'entraîner une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre. En ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre, le guide mentionne formellement que :

- Une réduction du risque de cancer de l'endomètre a été observée avec un THM combiné continu associant CEE et AMP moyennant une durée d'utilisation moyenne de 5,6 ans (niveau de preuve 2, force de consensus ++).
- Un THM combiné continu utilisée pendant < 5 ans peut être considéré comme étant sûr, un THM combiné séquentiel est susceptible d'augmenter le risque de développer un cancer de l'endomètre (niveau de preuve 2, force de consensus +++).
- Un THM combiné séquentiel utilisé pendant moins de 5 ans et incluant un progestatif de synthèse peut être considéré comme étant sûr (niveau de preuve 3, force de consensus +++).
- Un THM combiné séquentiel est susceptible d'augmenter le risque de développer un cancer de l'endomètre. L'effet dépend de la durée d'utilisation, du type et de la dose de progestatif (niveau de preuve 3, force de consensus ++).

#### Chez les femmes sans utérus

FR 2021 précise formellement qu'après une hystérectomie, il n'y a aucun bénéfice mammaire à associer de la progestérone ou un progestatif à l'estradiol. (Grade A)

#### **Options de traitement pharmacologique**

(voir aussi les Chapitres 5.8 sur les risques cardiovasculaires et 5.9 sur les risques de cancer de l'étude de la littérature ([résumé](#)))

AWMF 2020 précise que les seules preuves de bonne qualité pour le rapport bénéfice/risque disponibles concernent l'association d'estrogènes conjugués (CEE) et d'acétate de médroxyprogestérone et qu'il manque de RCT de grande envergure comparant différentes préparations hormonales et formes d'administration.

Selon AWMF 2020, le 17 $\beta$ -estradiol et les CEE sont apparus également efficaces pour la réduction des bouffées de chaleur.

Cependant, FR 2021 indique que l'impact métabolique et le risque de thromboembolie veineuse du 17 $\beta$ -estradiol et du valérate d'estradiol administrés par voie orale sont inférieurs à ceux des CEE.

FR 2021 recommande de privilégier le 17 $\beta$ -estradiol ou le valérate d'estradiol en combinaison avec la progestérone ou la dydrogestérone (Grade B). Chez les femmes hystérectomisées, FR 2021 recommande l'utilisation d'estradiol ou de valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé(e) (Grade B).

D'après FR 2021, le THM peut être instauré à une dose minimale qui doit ensuite être adaptée au profil de la patiente, à la tolérance et à l'efficacité. Pour les estrogènes, les doses standard sont les suivantes :

- 2 mg/jour pour le 17 $\beta$ -estradiol par voie orale
- 50  $\mu$ g/jour pour le 17 $\beta$ -estradiol par voie transdermique



- 1,5 mg/jour pour le 17 $\beta$ -estradiol par voie percutanée.

Les estrogènes ont un effet dose-dépendant sur la plupart des tissus, surtout le sein, l'endomètre et le tissu osseux étant les plus dépendants de la TE. L'efficacité du THM sur les symptômes climatiques est, elle aussi, dose-dépendante.

FR 2021 recommande d'ajouter :

- Pour un schéma séquentiel : une dose de 200 mg de progestérone naturelle ou de 20 mg de dydrogestérone par jour pendant au moins 12 jours (grade B).
- Pour un schéma combiné, FR 2021 propose la dose minimum de progestérone naturelle de 100 mg ou 10 mg de dydrogestérone par jour (à adapter en fonction de la dose d'estradiol et de la tolérance endométriale) (grade B).

En ce qui concerne le choix du progestatif, FR 2021 recommande d'associer la TE avec de la progestérone ou de dydrogestérone chez les femmes non hystérectomisées afin de limiter le risque accru de cancer du sein attribuable au THM (grade B).

Selon NHG 2022, l'effet de l'hormonothérapie sur les symptômes vasomoteurs est légèrement plus marqué à la dose de 1 mg d'estradiol oral par jour (ou équivalent), mais l'effet pourrait rester cliniquement pertinent à la dose inférieure de 0,5 mg d'estradiol oral par jour. La dydrogestérone est privilégiée, car elle est associée au plus faible risque d'effets indésirables graves. La progestérone constitue le deuxième choix. (Recommandation faible, faible niveau de preuve)

Pour les femmes en postménopause ayant un utérus ou pour les femmes sans utérus atteintes d'endométriose, NHG 2022 conseille ce qui suit :

- Si préparation orale (+ progestatif en continu) :
  - estradiol 1 mg + dydrogestérone 5 mg : 1 comprimé 1 x/jour (premier choix)
  - estradiol en comprimé de 1 mg 1 x/jour + progestérone 2 comprimés de 100 mg ou 1 comprimé de 200 mg au coucher (deuxième choix)
  - option : préparation faiblement dosée associant 0,5 mg d'estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone : 1 comprimé 1 x/jour
- Si estradiol transdermique (progestatif en continu)
  - estradiol en dispositif transdermique de 50  $\mu$ g/24 heures, à remplacer 2 fois par semaine + dydrogestérone en comprimé de 10 mg 1 x/jour (premier choix)
  - estradiol en dispositif transdermique de 50  $\mu$ g/24 heures, à remplacer 2 fois par semaine + progestérone en comprimé de 100 mg 1 x/jour 2 au coucher (deuxième choix)
  - option faiblement dosée : estradiol en dispositif transdermique de 25  $\mu$ g/24 heures (1/2 patch, utilisation hors indication), à remplacer 2 fois par semaine + dydrogestérone en comprimé de 10 mg 1 x/jour

Pour les femmes sans utérus et sans endométriose, NHG 2022 conseille l'estradiol oral en comprimé de 1 mg 1 x/jour ou l'estradiol transdermique en dispositif transdermique de 50  $\mu$ g/24 heures, à remplacer 2 fois par semaine.

Pour les femmes en périménopause qui n'ont pas besoin d'une contraception, NHG 2022 conseille un schéma séquentiel de progestérone orale ou d'estradiol transdermique + pendant 14 jours : dydrogestérone 10 mg par jour (premier choix) ou progestérone en comprimé de 100 mg 1 x/jour 2 au coucher (deuxième choix)

### **Formes d'administration**

FR 2021 recommande de privilégier l'administration cutanée d'estradiol, car cette voie d'administration n'est pas associée à un risque veineux augmenté (Grade B). AWMF 2020 convient que les formes transdermiques d'estradiol doivent être préférées, compte tenu de leur rapport



bénéfice/risque plus favorable (pas de risque veineux en excès) (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle).

NHG 2022 recommande plutôt de discuter des avantages et inconvénients respectifs de l'administration orale et transdermique d'estradiol et de prendre une décision en concertation avec la femme (faible niveau de preuve). En cas d'administration transdermique, les dispositifs transdermiques d'estradiol constituent l'option de premier choix.

### **Tibolone**

AWMF 2020 et NHG 2022 signalent que le THM est significativement plus efficace que la tibolone contre les symptômes vasomoteurs, mais que les saignements irréguliers sont plus fréquents avec le THM qu'avec la tibolone.

Ni FR 2021 (Grade B) ni NHG 2022 (fortement contre) ne recommandent pas la tibolone en traitement de première intention (rapport bénéfice/risque cardiovasculaire moins favorable que pour le THM conventionnel-FR 2021 ou moins bien étudiée-NHG 2022).

### **DIU hormonal**

NHG 2022 recommande d'envisager un DIU hormonal contenant 52 mg de lévonorgestrel en présence de symptômes simultanés de saignements menstruels abondants (chez les femmes en périménopause) (recommandation faible, faible niveau de preuve) ou chez les femmes en périménopause qui souhaitent une contraception. Dans ce cas, il doit être associé à une forme transdermique ou orale d'estradiol.

Une contraception orale (préparation combinée) est une autre option pour ces femmes. Il convient de tenir compte des contre-indications et d'évaluer le risque de TEV, de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires, qui est plus élevé en raison de l'âge. Il faut rappeler qu'il est généralement conseillé d'arrêter toute contraception hormonale à l'âge de 52 ans. Si les symptômes vasomoteurs persistent, la stratégie à appliquer est la même que chez les femmes en postménopause (sauf s'il y a toujours un cycle).

## 2.1.1.2. Traitement des symptômes de la ménopause

### **Symptômes vasomoteurs**

AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent toutes de proposer un THM aux femmes qui ont des SVM. Les guides de pratique précisent également d'informer les femmes et de discuter des risques et des bénéfices du THM à court (jusqu'à 5 ans) et à long terme. (recommandations fortes pour toutes, sauf NHG 2022 : recommandation faible, faible niveau de preuve)

AWMF 2020 et NICE upd 2019 recommandent toutes deux de ne pas proposer systématiquement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN) ou de la clonidine en traitement de première intention pour les SVM. Selon AWMF 2020, la gabapentine ne doit pas davantage être proposée systématiquement. (recommandations fortes)

D'après FR 2021, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline, la clonidine, la gabapentine, la génistéine, le yoga et l'hypnose ont démontré une certaine efficacité et peuvent être proposés pour la prise en charge des SVM liés à la ménopause (Grade B).



### **Symptômes génito-urinaires**

(voir aussi Chapitre 5.11 de l'étude de la littérature ([résumé](#)) sur les phytothérapies et les traitements non pharmacologiques pour les recommandations concernant les lubrifiants)

AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 et NICE upd 2019 précisent toutes qu'un THM systémique faiblement dosé n'a pas toujours un effet suffisant sur l'épithélium vaginal et qu'il peut être nécessaire d'y ajouter un traitement local. (recommandations fortes)

FR 2021 recommande un traitement local vaginal en traitement de première intention pour la prise en charge des symptômes génito-urinaires (Grade A). Les lubrifiants et les hydratants sont recommandés en première intention, suivis d'un traitement hormonal vaginal faiblement dosé en traitement de deuxième intention (FR 2021, avis d'expert/expert opinion). Les faibles doses de TE vaginale sont efficaces contre tous les symptômes génito-urinaires (FR 2021).

Pour l'atrophie urogénitale, AWSM 2020, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent de proposer aux femmes atteintes d'atrophie urogénitale symptomatique des lubrifiants seuls et/ou un traitement vaginal aux œstrogènes.

AWMF 2020 recommande de poursuivre le traitement aussi longtemps que nécessaire. (recommandations fortes pour toutes, sauf NHG 2022 : recommandation faible, faible niveau de preuve)

Selon NICE upd 2019, une TE vaginale doit être envisagée en cas de contre-indication au THM systémique. Cependant, d'après NHG 2022, les contre-indications sont identiques pour la TE vaginale et pour la TE systémique.

AWMF 2020 recommande également de proposer une TE vaginale spécifiquement pour les patientes en postménopause atteintes d'incontinence urinaire (en association avec un entraînement des muscles du plancher pelvien) (niveau de preuve 1a, grade de recommandation A, force de consensus ++) et pour la vessie hyperactive (niveau de preuve 1b, force de consensus +++).

D'après AWMF 2020, une TE locale peut être proposée après exclusion de toute maladie urologique dans la symptomatologie d'impériosité. La fréquence des mictions et les symptômes d'impériosité peuvent être réduits (niveau de preuve 1b, grade de recommandation 0, force de consensus ++).

Lors de cystite récidivante chez une femme en postménopause, une TE vaginale doit être mise en place avant d'instaurer une antibiothérapie prophylactique à long terme (AWMF 2020) (niveau de preuve 2a, grade de recommandation B, force de consensus ++).

En ce qui concerne les symptômes sexuels, AWMF 2020 ajoute que la dyspareunie affecte aussi d'autres dimensions de la fonction sexuelle comme la libido, l'excitation et l'orgasme. Il convient de fournir des conseils sur les options de traitement local mais, si la femme soulève d'autres problèmes sexuels, une évaluation psychosexuelle doit être réalisée.

#### **Si une TE vaginale est utilisée :**

Selon AWMF 2020 :

- Les préparations contenant de l'estriol doivent être privilégiées.
- Lorsque l'œstradiol est administré par voie vaginale, la crème délivre 0,1 mg par gramme, ce qui peut entraîner des concentrations d'œstradiol efficaces au niveau systémique. Il convient d'éviter ces doses élevées.
- Il n'y a pas de preuves indiquant qu'une TE vaginale entraîne une hyperplasie de l'endomètre. Il n'est dès lors pas recommandé de l'associer à des progestatifs (non formulés sous la forme de recommandations formelles).



NHG 2022 mentionne 2 choix équivalents :

- estriol en ovules vaginaux ou en crème à 0,5 mg, 1 x/jour pendant 2 semaines. Puis 0,5 mg 2 fois par semaine.
- Ou estradiol en comprimé vaginal de 10 µg, 1 x/jour. Après 2 semaines, diminuer à un maximum de 10 µg, 2 fois par semaine

AWMF 2020 et NICE upd 2019 indiquent qu'une augmentation de dose peut être envisagée en l'absence d'amélioration. (recommandation formelle de NICE upd 2019 seulement)

Concernant la testostérone par voie orale, transdermique ou vaginale :

FR 2021 mentionne que, au vu du manque actuel de preuves, ces traitements ne sont pas recommandés pour la prise en charge des symptômes génito-urinaires (NP3).

AWMF 2020 (niveau de preuve 1b, grade de recommandation 0, force de consensus ++) et NICE upd 2019 recommandent toutes deux d'envisager un traitement à base de testostérone chez les femmes en péri- et en postménopause qui souffrent d'une perte de libido, après une évaluation psychosexuelle et si le THM n'est pas efficace. Les patients doivent être informés qu'il s'agit d'une utilisation *off-label* de la testostérone.

Concernant la DHEA par voie vaginale :

FR 2021 indique que l'EMA a publié un avis favorable en vue d'une autorisation de mise sur le marché de la prastérone à usage vaginal dans le traitement des symptômes génito-urinaires et que ce produit est efficace pour traiter ces symptômes (NP2). La prastérone à usage vaginal peut être proposée aux patientes symptomatiques, mais la DHEA à usage oral ou transdermique n'est pas recommandée en raison d'un faible niveau de preuve (NP3).

Concernant la tibolone à usage oral :

FR 2021 indique que les données relatives à la valeur de la tibolone à usage oral dans la prise en charge des symptômes génito-urinaires sont limitées et de faible niveau de preuve (NP3).

Femmes atteintes de cancer ou ayant un antécédent de cancer

Voir les recommandations formulées au Chapitre 5.9 de l'étude de la littérature ([résumé](#)) sur les risques de cancer.

### 2.1.1.3. Instauration, arrêt et suivi du THM

#### **Instauration du THM**

FR 2021 recommande de ne pas démarrer le THM avant confirmation de la phase de postménopause (12 mois d'aménorrhée). Le guide recommande d'instaurer le THM moins de 10 ans après confirmation de la ménopause (Grade B).

NHG 2022 précise que l'hormonothérapie n'a pas été étudiée chez les femmes en périménopause dont les dernières règles remontent à moins de 6 mois et que, de ce fait, l'hormonothérapie n'est pas autorisée pour ces femmes. Bien que l'efficacité, la sécurité et les effets indésirables n'aient pas été étudiés dans ce groupe et qu'on ignore si la protection de l'endomètre est adéquate, le groupe de recherche ne croit pas que cela doit empêcher d'utiliser l'hormonothérapie pour ces femmes et a proposé des options de traitement pour les femmes en périménopause ayant ou non besoin d'une contraception (voir Chapitre 5.1 de l'étude de la littérature ([résumé](#)) sur les différentes hormonothérapies, posologies et modalités d'administration).

Au moment de l'instauration du THM, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent d'informer les patientes de divers aspects de la ménopause, dont ses différents stades, ses symptômes et leur durée, d'autres symptômes liés au vieillissement, les changements sociaux, la santé générale et le





bien-être... AWMF 2020, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent aussi formellement de discuter des avantages et des risques à court et à long terme d'un THM. NICE upd 2019 recommande également d'aborder d'autres traitements non hormonaux et non pharmacologiques.

### **Suivi**

FR 2021 (Grade B) et NHG 2022 recommandent une évaluation clinique de l'efficacité du traitement hormonal de la ménopause sur les symptômes vasomoteurs. L'absence de diminution des symptômes vasomoteurs après l'adaptation des modalités du THM soulève la possibilité de bouffées vasomotrices atypiques (FR 2021, avis d'expert/expert opinion).

Une fois le THM instauré, les femmes doivent initialement voir leur gynécologue après 3 mois, puis régulièrement, pour vérifier l'efficacité et la tolérance de la thérapie (AWMF 2020, NHG 2022, NICE upd 2019). Tous les guides de pratique recommandent de réévaluer la raison d'être (rapport bénéfique/risque, nouvelle contre-indication) du THM sur une base annuelle.

Les femmes doivent être informées de l'importance du dépistage recommandé du cancer (AWMF 2020).

Selon AWMF 2020 et FR 2021, il peut être nécessaire d'ajuster le traitement (changement de dose, relais à une autre mesure thérapeutique, etc.). FR 2021 recommande de réévaluer les doses de THM sur une base annuelle (avis d'expert/expert opinion). D'après NHG 2022, il n'est pas recommandé d'augmenter la dose d'estradiol (recommandation formelle).

D'après FR 2021, les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander une durée optimale de traitement (avis d'expert/expert opinion). NHG 2022 vise plutôt une utilisation < 5 ans en raison de l'augmentation progressive des risques.

### **TE à usage vaginal pour l'atrophie vaginale**

NHG 2022 recommande d'évaluer le résultat du traitement après 3 mois et de contrôler le traitement une fois par an, ou plus souvent en accord avec les patientes et en fonction des symptômes.

Pour AWMF 2020 et NICE upd 2019, il faut expliquer aux femmes que les effets indésirables provoqués par le TE à usage vaginal sont très rares. Elles doivent consulter en cas de saignements vaginaux.

Une échographie vaginale de routine, visant à mesurer l'épaisseur de l'endomètre, n'a pas lieu d'être pour l'atrophie vaginale. (AWMF 2020, NICE upd 2019) (recommandation formelle contre pour NICE upd 2019 uniquement)

### **Arrêt du THM**

Avant d'instaurer le traitement, les femmes doivent être informées que les symptômes vasomoteurs sont susceptibles de réapparaître après l'arrêt du THM (AWMF 2020). Le cas échéant, il est possible de redémarrer le traitement hormonal de la ménopause (FR 2021).

Deux options peuvent être offertes pour l'arrêt du THM : un arrêt immédiat ou une diminution progressive jusqu'à l'arrêt.

D'après FR 2021, les données disponibles ne permettent pas de recommander une option plutôt que l'autre (Grade B). NICE upd 2019 recommande de laisser le choix aux femmes entre une diminution progressive et un arrêt immédiat. Selon NHG 2022, l'hormonothérapie ne doit pas nécessairement être diminuée progressivement avant d'être arrêtée.



AWMF 2020 précise que les symptômes peuvent réapparaître moins fréquemment à court terme après un arrêt progressif. Sur le long terme, la réapparition des symptômes ne dépend pas de la rapidité de l'arrêt des hormones. NICE upd 2019 en convient et recommande d'en informer la patiente.

FR 2021 recommande de maintenir la surveillance médicale spécifique, y compris le dépistage et la prise en charge active des facteurs de risque vasculaire et métabolique, les bilans gynécologiques annuels et les tests de dépistage des différents cancers gynécologiques (en particulier du cancer du sein), après l'arrêt du THM chez les femmes en postménopause (avis d'expert/expert opinion).

Selon FR 2021, il est possible de reprendre le traitement hormonal de la ménopause chez les femmes qui ne présentent pas de contre-indications, en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et après information de la patiente. La priorité doit être donnée à la dose minimale efficace pour corriger les symptômes climatiques (avis d'expert/expert opinion).

#### TE à usage vaginal pour l'atrophie vaginale

NHG 2022 conseille d'aborder et d'envisager l'arrêt en concertation avec la femme.

Pour AWMF 2020 et NICE upd 2019, il faut expliquer aux femmes que les symptômes réapparaissent souvent lorsque le traitement est arrêté.

#### **THM pour les patientes qui présentent des facteurs de risque**

(voir aussi THM pour les patientes atteintes de cancer ou ayant un antécédent de cancer au Chapitre 5.9 sur les risques de cancer, et les recommandations relatives aux risques vasculaires au Chapitre 5.8. de l'étude de la littérature ([résumé](#)))

NHG 2022 a formulé des recommandations spécifiques visant à déconseiller le THM chez les patientes présentant :

- un diagnostic antérieur de tumeurs hormonodépendantes, telles qu'un cancer du sein ou de l'endomètre
- un diagnostic antérieur de TEV, avec ou sans thrombophilie (ceci ne s'applique pas aux femmes sous anticoagulation)
- un diagnostic antérieur de maladie cardiovasculaire
- des saignements vaginaux inexplicables (réaliser des tests diagnostiques complémentaires avant d'instaurer le THM, voir la norme NHG pour les saignements vaginaux)
- des troubles sévères de la fonction hépatique

Pour les autres situations, NHG 2022 recommande de discuter du nombre, de la nature et de la sévérité des facteurs de risque lors de l'évaluation du risque individuel de :

- maladies cardiovasculaires (voir la norme NHG pour la prise en charge du risque cardiovasculaire)
- TEV (voir la norme NHG pour la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire)
- cancer du sein (voir la norme NHG pour le cancer du sein). Dans la charge familiale de cancer du sein, l'augmentation du risque due à l'hormonothérapie n'a pas été suffisamment étudiée.

NHG 2022 recommande de peser le pour et le contre du traitement avec la femme et de discuter des options permettant de réduire le risque individuel, comme le sevrage tabagique, la diminution de la consommation d'alcool, l'augmentation de l'activité physique et la perte de poids. La modération de la consommation d'alcool peut également avoir un effet bénéfique sur le nombre de bouffées de chaleur.



#### 2.1.1.4. Effets indésirables à court terme

NHG 2022 précise qu'environ 1 à 10% des utilisatrices présentent des effets indésirables non graves, tels que saignements irréguliers, maux de tête, troubles gastro-intestinaux ainsi que douleur et tension mammaires.

NICE upd 2019 recommande d'informer les femmes que les saignements vaginaux imprévus sont un effet indésirable fréquent du THM dans les 3 premiers mois de traitement. Tous les guides de pratique recommandent également de les déclarer s'ils se produisent. Selon FR 2021, les saignements utérins anormaux sous THM représentent l'un des principaux facteurs de faible observance thérapeutique. Cependant, les preuves ne sont pas suffisantes pour recommander la manière d'adapter le THM en présence de saignements utérins anormaux (Grade C).

AWMF 2020 recommande d'informer les patientes, avant d'instaurer un TE/TEP systémique, que celui-ci est susceptible d'entraîner la survenue ou l'aggravation d'une incontinence urinaire. (niveau de preuve 1a, grade de recommandation A, force de consensus ++)

FR 2021 recommande d'informer sur l'effet du THM sur le syndrome douloureux mammaire lorsqu'elle est prescrite, en raison du lien avec le risque de cancer du sein (Grade B).

FR 2021 et NHG 2022 formulent par ailleurs des recommandations formelles sur la prise en charge des saignements utérins anormaux. De plus, le guide FR 2021 émet des recommandations sur la prise en charge d'une douleur ou d'une masse mammaire. Voir le texte complet pour ces recommandations.

NHG 2022 mentionne que les effets indésirables non graves (cf. supra) de l'administration transdermique semblent globalement semblables à ceux de l'administration orale. Néanmoins, le prurit et le rash au site d'administration sont aussi fréquents après une administration transdermique. L'incertitude règne sur les effets indésirables les plus graves, mais le risque de TEV pourrait être plus faible avec l'administration transdermique qu'avec l'administration orale.

NHG 2022 précise aussi qu'un TE administré par voie vaginale n'entraîne pas de concentrations supraphysiologiques aux doses et formes d'administration habituelles et que, dès lors, la sécurité endométriale ne doit théoriquement pas poser problème. AWMF 2020 et FR 2021 signalent que les effets indésirables du traitement local par l'estriol sont très rares, mais on ne dispose pas de résultats à long terme (> 1 an) en ce qui concerne la sécurité endométriale d'un TE vaginal. NICE upd 2019 recommande formellement d'informer les femmes que les effets indésirables provoqués par le TE vaginal sont très rares. AWMF 2021, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent aux femmes de déclarer tout saignement vaginal imprévu.

#### 2.1.1.5. Maladies chroniques

Les « maladies chroniques » sont globalement définies comme des maladies qui durent au moins une année ou plus et qui nécessitent une attention médicale continue ou limitent les activités de la vie quotidienne, ou les deux. Le département américain *Centers for Disease Control and Prevention* classe les affections suivantes parmi les maladies chroniques majeures, car elles constituent des causes premières de mortalité, d'invalidité et de coûts liés aux soins de santé : cardiopathie, cancer, BPCO, AVC, maladie d'Alzheimer, diabète et insuffisance rénale chronique. Ces maladies ont toutes plusieurs facteurs de risque, comme le manque d'activité physique, la malnutrition, le tabagisme, etc.

Le guide USPSTF 2022 déconseille l'utilisation d'associations d'estrogène et de progestatif pour la prévention primaire de maladies chroniques chez les femmes en postménopause et elle déconseille



l'utilisation d'estrogène seul pour la prévention primaire de maladies chroniques chez les femmes en postménopause qui ont subi une hystérectomie. (Grade D, certitude modérée)

### 2.1.1.6. Effets musculo-squelettiques

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 3.

### 2.1.1.7. Effets neurologiques et psychologiques

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 4.

### 2.1.1.8. Risques cardiovasculaires

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 5.

### 2.1.1.9. Risque de cancer

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 6.

### 2.1.1.10. Effets métaboliques

NICE upd 2019 recommande d'expliquer aux femmes que la prise d'un THM (par voie orale ou transdermique) n'est pas associée à un risque accru de développer un diabète de type 2.

Pour les femmes qui ont un diabète de type 2 préexistant, NICE upd 2019 recommande de s'assurer que ces patientes et tous les professionnels de la santé impliqués dans leurs soins sont conscients que le THM n'est généralement pas associé à un effet indésirable sur le contrôle glycémique. Le guide de pratique recommande aussi d'envisager un THM pour les symptômes de la ménopause chez les femmes atteintes de diabète de type 2 après avoir pris en compte les comorbidités et demandé l'avis d'un spécialiste, si nécessaire.

AWSM 2020 précise que les données de la littérature concernant une influence du THM sur l'incidence du diabète de type 2 ne sont pas cohérentes et que, sur la base des données publiées, un diabète de type 2 préexistant n'est pas une contre-indication au THM, mais les auteurs ne formulent pas de recommandation spécifique.

AWMF 2020 précise aussi que les hormones sexuelles féminines influencent le métabolisme lipidique de nombreuses façons, mais ne formule pas de recommandation spécifique.

FR 2021 et NHG 2022 n'ont pas formulé de recommandations spécifiques concernant les effets métaboliques du THM.



## 2.1.2. Que disent les études ?

### 2.1.2.1. Hormonothérapie pour le traitement des symptômes de la ménopause.

#### 2.1.2.1.1. Estrogène versus placebo pour les symptômes vasomoteurs

Estrogen versus placebo for vasomotor symptoms
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including: Archer 2003, Archer 2012, Archer 2013, Bacchi-Modena 1997, Bachmann (d) 2007, Bachmann 2010, Baerug 1998, Baksu 2009, Baumgardner 1978, Bayer Healthcare (SIP) 2005*, Bayer Healthcare (SIP) 2007*, Bech 1998, Berlex (SIP) 2003*, Buster 2008, Campbell 1977, Chung 1996, Cohen 1999, Coope 1981, Crisafulli 2004, de Vrijer 1999, De Aloysio 2000, Derman 1995, Duramed (SIP) 2004*, Endrikat 2007, Gambacciani 2003, Gast 2009, Gelfand 2003, Good 1996, Haines 2009, Hassa 2010, Hedrick 2009, Lee 2007, Lin 2011, Liu 2011, Liu 2012, Martin 1971, Newton 2006, Nielsen 2006, Notelovitz 2000a; (Notelovitz 2000b); (Notelovitz 2000c);, Novartis (SIP) 2005*, Panay 2007, Pinkerton 2013, Polisseni 2013, Polo-Kantola 1999, Rebar 2000, Rovati 2000, Rozenbaum 2002, Schürmann 2004, Shulman 2002, Simon 2001, Simon 2006a, Simon 2007, Speroff 1996, Speroff 2000, Speroff 2006, Speroff 2003, Stevenson 2010, Strickler 2000, Studd 1999, Utian 2001, Utian 2004, Utian 2009, Veerus 2008, Vestergaard 2003, von Holst 2000, von Holst 2002, Welton 2008, Wiklund 1993a, Yang 2004
<i>*reference not available</i>

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

**Les auteurs ont trouvé 39 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à dose standard à un placebo pour soulager les symptômes vasomoteurs.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Mestranol + noréthistérone par voie orale
- Quinestrol par voie orale
- Dispositif transdermique d'estradiol +/- noréthistérone ou lévonorgestrel
- Estradiol +/- noréthistérone ou diénogest par voie orale
- Estradiol +/- AMP ou progestérone par voie intranasale
- Gel transdermique d'estradiol
- CEE +/- AMP ou bazédoxifène par voie orale
- Estrogène conjugué de synthèse par voie orale

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique. Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution.

**Les auteurs ont trouvé 9 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à haute dose à un placebo pour soulager les symptômes vasomoteurs.**



Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Mestranol + noréthistérone par voie orale
- Quinestrol par voie orale
- CEE par voie orale
- Estrogène conjugué de synthèse par voie orale
- Estradiol par voie orale
- Dispositif transdermique d'estradiol
- Spray intranasal d'estradiol + AMP
- Anneau vaginal d'estradiol + progestatif

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique. Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution, de même qu'une grande perte de suivi ou une perte différentielle de suivi dans la moitié des études.

**Les auteurs ont trouvé 53 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à dose faible ou ultra faible à un placebo pour soulager les symptômes vasomoteurs.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Quinestrol par voie orale
- Estropipate par voie orale
- Patch transdermique d'estradiol +/- lévonorgestrel
- Estradiol +/- noréthistérone ou lévonorgestrel ou norgestimate ou drospirénone ou dydrogestérone par voie orale
- Estradiol +/- AMP ou progestérone par voie intranasale
- Estrogène estérifié +/- méthyltestostérone par voie orale
- CEE +/- AMP ou bazédoxifène par voie orale
- Estrogène conjugué de synthèse par voie orale
- Gel ou crème ou spray transdermique d'estradiol

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique. Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution.

Chez les **femmes ménopausées**,

- une dose standard d'**estrogène** a induit un **soulagement plus important des symptômes vasomoteurs** que le placebo. (*GRADE B*)
- une haute dose d'**estrogène** a induit un **soulagement plus important des symptômes vasomoteurs** que le placebo. (*GRADE B*)
- une dose faible à ultra faible d'**estrogène** a induit un **soulagement plus important des symptômes vasomoteurs** que le placebo. (*GRADE B*)

### 2.1.2.1.2. Estrogène versus placebo pour la qualité de vie

Estrogen versus placebo for quality of life
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including : Alexandersen 2000, Bacchi-Modena 1997, Bachmann 2010, Baerug 1998, Baksu 2009, Bech 1998, Brunner 2005, Chung 1996, de Vrijer 1999, De Aloysio 2000, Derman 1995, Gelfand 2003, Haines 2003, Hassa 2010, Hays 2003, Jensen 1983, Jirapinyo 2003, Panay 2007, Pinkerton 2013, Polisseni 2013, Rebar 2000, Rigano 2001, Rovati 2000, Rozenbaum 2002, Saletu 1995, Simon 2007, Soares 2001, Speroff 2003, Stevenson 2010, Strickler 2000, Studd 1999, Utian 2009, von Holst 2000, von Holst 2002, Welton 2008, Wiklund 1993a, Yang 2004

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs



administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

**Les auteurs ont trouvé 26 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à dose standard à un placebo pour améliorer la qualité de vie.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- patch transdermique d'estradiol +/- lévonorgestrel
- estradiol + /- noréthistérone par voie orale
- spray intranasal d'estradiol +/- AMP
- estropipate + noréthistérone par voie orale
- patch transdermique d'estradiol
- CEE +/- AMP par voie orale
- CEE + bazédoxifène par voie orale

La majorité des participantes étaient issues des vastes études WHI et de l'étude WISDOM, qui ont comparé le CEE ou l'association CEE+AMP au placebo.

La majorité des participantes étaient issues des vastes études WHI et de l'étude WISDOM, qui n'ont inclus que des femmes en postménopause.

La majorité des études de plus petite envergure étaient de faible qualité méthodologique. Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant au secret de l'attribution.

**Les auteurs ont trouvé 5 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à haute dose à un placebo pour améliorer la qualité de vie.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- estradiol par voie orale,
- estriol + noréthistérone par voie orale ;
- patch transdermique d'estradiol,
- spray intranasal d'estradiol + AMP,
- anneau vaginal d'estradiol + progestatif.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique. Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant à la randomisation, au secret de l'attribution et à la mise en aveugle.

**Les auteurs ont trouvé 17 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à dose faible ou ultra faible à un placebo pour améliorer la qualité de vie.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- estriol +/- noréthistérone par voie orale ;
- spray intranasal d'estradiol +/- AMP,
- estropipate + noréthistérone par voie orale,
- patch transdermique d'estradiol,
- estradiol + norgestimate par voie orale ;
- gel transdermique d'estradiol,
- CEE + bazédoxifène par voie orale ;
- estradiol + dydrogestérone voie orale





La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique. Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant au secret de l'attribution.

Chez les **femmes ménopausées**,

- une dose standard d'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante de la qualité de vie** que le placebo. (*GRADE C*)
- une haute dose d'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante de la qualité de vie** que le placebo. (*GRADE B*)
- une dose faible à ultra faible d'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante de la qualité de vie** que le placebo. (*GRADE B*)

### 2.1.2.1.3. Estrogène versus placebo pour le bien-être psychologique global

<b>Estrogen versus placebo for global psychological well-being</b>
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including : Wiklund 1993a, Derman 1995, Baerug 1998, Rozenbaum 2002, Speroff 2003, Haines 2003, Gelfand 2003, Yang 2004, Nielsen 2006, Simon 2007, Utian 2009, Bachmann 2010, Demetrio 2011, Pinkerton 2013

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

Les auteurs ont trouvé 14 RCT ayant comparé une certaine forme de traitement estrogénique à un placebo pour améliorer le bien-être psychologique global.

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- estradiol +/- noréthistérone par voie orale ;
- estradiol + norgestimate par voie orale ;
- dispositif transdermique d'estradiol ;
- spray intranasal d'estradiol +/- progestérone ;
- anneau vaginal d'estradiol + progestatif ;
- CEE + AMP par voie orale ;
- gel transdermique d'estradiol ;
- CEE + bazédoxifène par voie orale.

La majorité des femmes incluses dans les études étaient ménopausées.

8 études ont été jugées de faible qualité méthodologique. 6 études ont été jugées de qualité méthodologique passable.

Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant au secret de l'attribution.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante du bien-être psychologique global** que le placebo. (*GRADE C*)





## 2.1.2.1.4. Estrogène versus placebo pour les symptômes dépressifs

### Estrogen versus placebo for depressive symptoms

Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)

Including:

Campbell 1977, Coope 1981, Wiklund 1993a, Derman 1995, Saletu 1995, Bech 1998, Polo-Kantola 1999, Soares 2001, Speroff 2003, Gambacciani 2003, Rudolph 2004, Yang 2004, Onalan 2005, Pefanco 2007, Baksu 2009, Hassa 2010, Demetrio 2011, Polissen 2013

Additional RCT: Gordon 2018

Une revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRS, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

Les auteurs ont trouvé 18 RCT ayant comparé une certaine forme de traitement estrogénique à un placebo pour soulager les symptômes dépressifs.

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- CEE +/- AMP par voie orale,
- estropipate par voie orale,
- patch transdermique d'estradiol,
- estradiol + noréthistérone ou diénoGEST ou progestérone par voie orale
- gel transdermique d'estradiol,
- anneau vaginal d'estradiol + progestatif.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante des symptômes dépressifs** que le placebo. (*GRADE B*)

Une RCT complémentaire, menée par Gordon en 2018, a inclus des femmes en périménopause et en postménopause précoce, sans trouble dépressif majeur préexistant, et a évalué l'incidence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs avec l'administration transdermique d'estradiol et de progestérone micronisée par intermittence par rapport à un placebo.

L'étude présentait de graves problèmes méthodologiques qui limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans ses résultats : le secret de l'attribution était inadéquat (les dispositifs actifs et placebo n'étaient pas identiques), il y avait un taux d'abandon important et inégal (19,8 % dans le groupe placebo et 26,7 % dans le groupe estradiol + progestérone) et il y avait un risque de biais dû au rapport sélectif.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**estrogène** a induit une **incidence plus faible de symptômes dépressifs cliniquement significatifs** que le placebo. (*GRADE C*)



### 2.1.2.1.5. Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en péri-ménopause

<b>Estrogen versus placebo for the treatment of depression in perimenopausal women</b>
Bibliography: Zhang 2023
Including Schmidt 2000, De Novaes Soares 2001, Morgan 2005, Kulkarni 2018, Schmidt 2021

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Zhang en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo chez des femmes atteintes de dépression. Des sous-analyses ont été réalisées pour les études chez des femmes en péri-ménopause et en postménopause.

**Les auteurs ont trouvé 5 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo pour la dépression chez des femmes en péri-ménopause.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Patch transdermique d'estradiol
- Tibolone
- Estrogène conjugué

Dans deux des études, l'estrogène était utilisé en traitement adjuvant aux antidépresseurs (estrogène + antidépresseur vs placebo + antidépresseur).

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés : toutes les études individuelles avaient une très petite taille d'échantillon ( $n < 50$ ) et étaient de courte durée (6-24 semaines).

Chez les **femmes en péri-ménopause atteintes de dépression**, l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante de l'humeur dépressive** que le placebo. (*GRADE C*)

### 2.1.2.1.6. Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en postménopause

<b>Estrogen versus placebo for the treatment of depression in postmenopausal women</b>
Bibliography: Zhang 2023
Including Berlanga 2003, Morrison 2004, Rudolph 2004, Rasgon 2007, Karsidag 2012

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Zhang en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo chez des femmes atteintes de dépression. Des sous-analyses ont été réalisées pour les études chez des femmes en péri-ménopause et en postménopause.

**Les auteurs ont trouvé 5 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo pour la dépression chez des femmes en postménopause.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Patch transdermique d'estradiol
- Tibolone
- Estradiol + diénogest par voie orale
- Estradiol + noréthistérone par voie orale



Dans deux des études, l'estrogène était utilisé en traitement adjuvant aux antidépresseurs (estrogène + antidépresseur vs placebo + antidépresseur).

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés : 3 des études individuelles avaient une très petite taille d'échantillon ( $n < 50$ ) et toutes étaient de courte durée (6-24 semaines). Une étude a été jugée à très haut risque de biais en raison d'un détournement de l'intervention prévue.

Chez les **femmes en postménopause atteintes de dépression**, l'estrogène n'a induit **aucune différence** en termes d'**amélioration de l'humeur dépressive** par rapport au placebo. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

### 2.1.2.1.7. Estrogène versus placebo pour l'atrophie urogénitale

<b>Estrogen versus placebo for urogenital atrophy</b>
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including: Bachmann (d) 2009a, Bachmann 2009b, Bachmann 2008, Bech 1998, Cano 2012, Casper 1999, Chung 1996, Eriksen 1992, Foidart 1991, Freedman 2009, Haines 2009, Lee 2007, Lin 2011, Parsons 2003, Raghunandan 2010, Rozenbaum 2002, Schürmann 2004, Simon (SIP) 2008*, Simon 2007, Simunic 2003, Speroff 2003, Vestergaard 2003, von Holst 2000, Welton 2008
<i>*reference not available</i>

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

**Les auteurs ont trouvé 12 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à usage vaginal à un placebo pour traiter l'atrophie urogénitale.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- gel ou pessaire vaginal d'estriol,
- gel ou comprimé vaginal d'estradiol,
- crème vaginale d'estrogène conjugué,
- anneau vaginal d'estradiol + progestatif.

La majorité des femmes incluses dans les études étaient ménopausées.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution.

**Les auteurs ont trouvé 6 RCT ayant comparé une dose standard de traitement estrogénique à usage non vaginal à un placebo pour traiter l'atrophie urogénitale.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- estradiol +/- noréthistérone par voie orale,
- dispositif transdermique d'estradiol,
- spray nasal,
- CEE + AMP par voie orale.



La majorité des femmes incluses dans les études étaient ménopausées.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution, ou à leur inadéquation. Une étude de grande envergure (représentant la moitié des participantes) a été jugée de bonne qualité méthodologique.

**Les auteurs ont trouvé 8 RCT ayant comparé une dose faible ou ultra faible de traitement estrogénique à usage non vaginal à un placebo pour traiter l'atrophie urogénitale.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- estradiol + drospirénone par voie orale,
- gel ou dispositif transdermique d'estradiol,
- spray nasal d'estradiol,
- CEE par voie orale.

La majorité des femmes incluses dans les études étaient ménopausées.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution, ou à leur inadéquation.

Chez les **femmes ménopausées**,

- **l'estrogène à usage non vaginal** a induit une **amélioration plus importante de l'atrophie urogénitale** que le placebo. (GRADE C)
- une **dose standard d'estrogène à usage non vaginal** a induit une **amélioration plus importante de l'atrophie urogénitale** que le placebo. (GRADE C)
- une **dose faible à ultra faible d'estrogène à usage non vaginal** a induit une **amélioration plus importante de l'atrophie urogénitale** que le placebo. (GRADE C)

### 2.1.2.1.8. Estrogène versus placebo pour la dyspareunie

<b>Estrogen versus placebo for dyspareunia</b>
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including : Campbell 1977, Eriksen 1992, Casper 1999, Vestergaard 2003, Speroff 2003, Simunic 2003, Parsons 2003, Dessole 2004, Simon (SIP) 2008*, Bachmann (Study 1) 2009b, Freedman 2009, Gast 2009, Bachmann (Study 2) 2009a, Cano 2012
<i>*reference not available</i>

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

Les auteurs ont trouvé 14 RCT ayant comparé une certaine forme de traitement estrogénique à un placebo pour traiter la dyspareunie.

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- CEE avec ou sans AMP par voie orale ;
- estradiol + acétate de noréthistérone par voie orale ;



- gel ou ovule vaginal d'estriol ;
- gel, comprimé ou anneau vaginal d'estradiol ;
- crème vaginale d'estrogène conjugué.

La majorité des femmes incluses dans les études étaient ménopausées.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution, ou à leur inadéquation.

Chez les **femmes ménopausées**,

- l'**estrogène à usage oral** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo. (GRADE C)
- l'**estrogène à usage vaginal** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo. (GRADE C)
- l'**estrogène à usage oral ou vaginal** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo. (GRADE C)

### 2.1.2.1.9. Estrogène versus placebo ou absence d'intervention pour la fonction sexuelle

Estrogen versus placebo or no intervention for sexual function
Bibliography: Meziou 2023
Including Bumphenkiatikul 2020, Cruz 2018, Haines 2009, Hirschberg 2020, Lillemon 2022, Mac Bride 2014, MsFLASH VHT (Diem 2018; Mitchell 2018; Gibson 2020; Olmez 2017), MsFLASH VMS (Reed 2014; Caan 2015), REJOICE (Kingsberg 2016), Speroff 2003, Sun 2016, Verghese 2020, Wiklund 1993b, Dayal 2005, Simon 2007, Strickler 2000

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Meziou en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement estrogénique, un traitement estroprogestatif, la tibolone ou un SERM au placebo ou à l'absence d'intervention chez des femmes en péri- et en postménopause pour le critère d'évaluation de fonction sexuelle.

**Les auteurs ont trouvé 16 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un témoin pour un score composite d'évaluation de la fonction sexuelle. 6 RCT ont comparé un traitement estrogénique à usage systémique à un témoin et 10 RCT ont comparé un traitement estrogénique à usage vaginal à un témoin.**

Différentes formes d'estrogène ont été utilisées dans ces études :

- Comprimé vaginal d'estrogène conjugué
- Comprimé vaginal d'estradiol
- Crème vaginale d'estradiol
- Crème vaginale d'estriol
- CEE par voie orale
- Estradiol par voie orale
- Dispositif transdermique d'estradiol microdosé
- Gel vaginal d'estriol
- Anneau vaginal d'estradiol
- Gel ou gélule vaginal(e) d'estradiol
- Gel transdermique d'estradiol
- Crème vaginale de promestriène
- Pessaire vaginal d'estradiol
- Patch transdermique d'estradiol



La quasi-totalité des études avec l'estrogène à usage vaginal n'ont inclus que des femmes en postménopause.

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés, le principal étant un grand nombre d'études présentant un risque de biais modéré à élevé en raison de données manquantes au niveau des critères d'évaluation. De plus, les modalités de randomisation ou de secret de l'attribution n'étaient pas claires dans de nombreuses études.

Chez les **femmes ménopausées**,

- l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante de la fonction sexuelle** que le placebo ou l'absence d'intervention. (*GRADE C*)
- l'**estrogène** à usage systémique a induit une **amélioration plus importante de la fonction sexuelle** que le placebo ou l'absence d'intervention. (*GRADE B*)
- l'**estrogène** à usage vaginal **n'a pas induit de différence en termes d'amélioration de la fonction sexuelle** par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Mise à jour de la recherche documentaire

En raison du report de la conférence de consensus, une nouvelle revue de la littérature a été effectuée. Une nouvelle revue systématique Cochrane a été identifiée (Lara 2023) qui comparait les estrogènes ou les SERM au placebo pour la fonction sexuelle chez les femmes en péri- et en postménopause. Cette étude systématique Cochrane a effectué une analyse similaire à celle de Meziou 2023. Aucune nouvelle RCT n'a été identifiée. Étant donné qu'il n'y avait pas de différences importantes dans les résultats et les conclusions, nous n'avons pas rapporté les résultats de la revue Cochrane ici.

### 2.1.2.1.10. Estrogène + progestatif versus placebo ou absence d'intervention pour la fonction sexuelle

<b>Estrogen plus progestogen versus placebo or no intervention for sexual function</b>
Bibliography: Meziou 2023
Including Davison 2013, KEEPS-Sexual (Taylor 2017), Nielsen 2006, Olmez 2017, Czarnecka 2000, Osmanagaoglu 2006, WISDOM (Vickers 2007)

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Meziou en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement estrogénique, un traitement estroprogestatif, la tibolone ou un SERM au placebo ou à l'absence d'intervention chez des femmes en péri- et en postménopause pour le critère d'évaluation de fonction sexuelle.

**Les auteurs ont trouvé 7 RCT ayant comparé un traitement estroprogestatif à un témoin pour un score composite d'évaluation de la fonction sexuelle.**

Différentes formes d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Estradiol + noréthistérone par voie orale
- Estradiol + AMP par voie orale
- Estradiol + drospirénone par voie orale
- Estradiol + diénogest par voie orale
- CEE + progestérone par voie orale
- CEE + AMP par voie orale
- Patch transdermique d'estradiol + progestérone orale
- Spray nasal d'estrogène + progestatif micronisé



Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés, le principal étant que les études les plus vastes et les plus longues présentaient un haut risque de biais en raison de données manquantes au niveau des critères d'évaluation.

Chez les **femmes ménopausées**, le **traitement estroprogestatif n'a pas** induit de **différence en termes d'amélioration de la fonction sexuelle** par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. (GRADE B)

#### Mise à jour de la recherche documentaire

En raison du report de la conférence de consensus, une nouvelle revue de la littérature a été effectuée. Une nouvelle revue systématique Cochrane a été identifiée (Lara 2023) qui comparait les estrogènes ou les SERM au placebo pour la fonction sexuelle chez les femmes en péri- et en postménopause. Cette étude systématique Cochrane a effectué une analyse similaire à celle de Meziou 2023. Aucune nouvelle RCT n'a été identifiée. Étant donné qu'il n'y avait pas de différences importantes dans les résultats et les conclusions, le groupe bibliographique n'a pas rapporté les résultats de la revue Cochrane ici.

### 2.1.2.1.11. DHEA à usage vaginal versus placebo chez les femmes en postménopause pour le traitement des symptômes d'atrophie vulvovaginale

#### **Intravaginal DHEA versus placebo in postmenopausal women**

Labrie 2009, Archer 2015, Labrie 2015, Labrie 2016

Le groupe bibliographique a trouvé 4 publications de 3 essais (Labrie 2009, Archer 2015, Labrie 2015, Labrie 2016) ayant comparé un traitement à base de 0,5 % de DHEA à usage vaginal (prastérone) à un placebo chez des femmes en postménopause pour soulager les symptômes d'atrophie vulvovaginale.

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés : il y avait un risque de biais de rapport sélectif ainsi qu'un manque de clarté quant aux modalités de randomisation et de secret de l'attribution dans l'une des études.

Chez les **femmes en postménopause**,

- la **DHEA à usage vaginal** a induit un **soulagement plus important des symptômes gênants d'atrophie vulvovaginale** que le placebo. (GRADE C)
- la **DHEA à usage vaginal** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo. (GRADE B)
- la **DHEA à usage vaginal** a induit une **amélioration plus importante de la fonction sexuelle** que le placebo. (GRADE C)

Le groupe bibliographique disposait de **preuves insuffisantes** pour évaluer si la DHEA à usage vaginal induisait un plus grand nombre de participantes présentant au moins un effet indésirable que le placebo.

### 2.1.2.1.12. Différentes voies d'administration d'estrogènes pour le traitement des symptômes de la ménopause

#### **Oral versus transdermal estrogen (+/- progestagen) for symptoms of menopause**

Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)

Including : Good 1999; Parsey 2000; Polvani 1991; Serrano 2006; Studd 1995





Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

Les auteurs ont trouvé 5 RCT ayant réalisé une comparaison directe entre un estrogène à usage oral (avec ou sans progestatif) et un dosage similaire d'estrogène à usage transdermique (avec ou sans progestatif) pour traiter les symptômes de la ménopause.

Toutes les études ont utilisé un estrogène conjugué équin +/- de l'AMP ou de la dydrogestérone pour la voie orale.

Toutes les études ont utilisé un patch d'estradiol (+/- de l'AMP ou de la dydrogestérone) pour la voie transdermique.

Toutes les études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution, ou à leur inadéquation.

Chez les **femmes ménopausées**,

- l'estrogène à usage oral (avec ou sans progestatif) **n'a pas induit de différence au niveau des symptômes vasomoteurs** par rapport à un dosage similaire d'estrogène à usage transdermique (avec ou sans progestatif). (*GRADE C*)
- l'estrogène à usage oral (avec progestatif) **n'a pas induit de différence au niveau de la qualité de vie** par rapport à un dosage similaire d'estrogène à usage transdermique (avec progestatif). (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- l'estrogène à usage oral (avec progestatif) **n'a pas induit de différence au niveau du bien-être psychologique global** par rapport à un dosage similaire d'estrogène à usage transdermique (avec progestatif). (*GRADE C*)
- l'estrogène à usage oral (avec progestatif) **n'a pas induit de différence au niveau de la fonction sexuelle** par rapport à un dosage similaire d'estrogène à usage transdermique (avec progestatif). (*GRADE C*)

### 2.1.2.1.13. Tibolone versus placebo chez les femmes ménopausées

Remarque : ce tableau contient des informations relatives à la prévention/au risque de maladies chroniques, voir Chapitre 8 de l'étude de la littérature ([résumé](#)).

#### **Tibolone versus placebo: short- and long-term effects**

Bibliography: Formoso 2016 (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)

including Benedek-Jaszmann 1987, Berning 2000, Bouchard 2012, Cummings 2008, Gallagher 2001, Hudita 2003, Jacobsen 2012, Kenemans 2009, Kroiss 2005, Kubista 2007, Landgren 2002, Langer 2006, Meeuwssen 2002, Morais-Socorro 2012, Swanson 2006, Vieira 2009, Wender 2004, Ziaei 2010

La revue systématique avec méta-analyse, menée par Formoso en 2016, a recherché des RCT ayant évalué l'efficacité et la sécurité de la tibolone chez des femmes en péri- et en postménopause.

**Toutes les RCT trouvées ont inclus des femmes en postménopause (ménopause spontanée ou chirurgicale) et, dans la plupart des études, l'ensemble ou une partie des participantes avaient des symptômes liés à la ménopause.**

**18 RCT ont comparé la tibolone à un placebo.**





Des doses de tibolone orale allant de 0,625 mg à 5 mg par jour ont été regroupées, la dose habituelle étant de 2,5 mg/jour.

Trois RCT ont spécifiquement étudié des femmes atteintes d'un cancer du sein et ont été incluses dans la MA.

Deux des plus grandes RCT, qui ont fortement influencé les résultats sur plusieurs critères d'évaluation, ont inclus des populations très spécifiques (patientes avec cancer du sein ou ostéoporose). Les résultats de ces études ont une applicabilité limitée à la population générale des femmes qui prennent de la tibolone pour les symptômes de la ménopause.

Le suivi dans les RCT disponibles va de 12 semaines à 3 années.

Quelques problèmes méthodologiques limitent degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés, le principal étant le rapport défaillant des méthodes d'étude. Dans la plupart des études, les modalités de secret de l'attribution, de randomisation et de rapport des résultats n'étaient pas claires. De même, le risque de biais d'attrition et les conflits d'intérêts étaient élevés ou n'étaient pas clairs dans la plupart des études.

La qualité des preuves a été revue à la baisse par défaut de caractère direct lorsque les patientes atteintes de cancer du sein ou les patientes âgées de 60 à 85 ans atteintes d'ostéoporose étaient majoritaires dans la population incluse. Il en va de même pour les études ayant inclus des patientes âgées de plus de 70 ans et vivant dans la communauté ou des patientes ménopausées en moyenne depuis 11 ans. Les données observées dans ces populations ne peuvent pas être appliquées à la population plus générale des femmes ménopausées. La qualité des preuves relatives à certains effets indésirables a également été revue à la baisse en cas de taux d'événements faibles ou très faibles, entraînant un manque de précision.

Pour les événements cérébrovasculaires, il règne une inquiétude supplémentaire quant à l'estimation (qui est à la limite du seuil de signification statistique), du fait que la RCT qui a fourni la majorité des données a été arrêtée de manière anticipée en raison d'un risque accru d'AVC avec 1,25 mg/jour de tibolone et de la sélection de femmes ostéoporotiques âgées de 60 à 85 ans. Ces preuves ont été abaissées de 2 niveaux par défaut de caractère direct.

Chez les **femmes ménopausées**,

- la **tibolone** a induit une **amélioration plus importante des symptômes vasomoteurs (survenue ou échelle d'évaluation)** que le placebo. (GRADE C)
- la **tibolone** a induit une **amélioration plus importante de la sécheresse vaginale et de la dyspareunie** que le placebo. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- la **tibolone** a induit une **augmentation des saignements vaginaux imprévus** par rapport au placebo. (GRADE C)

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour :

- l'**hyperplasie de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))
- la **mortalité** chez les femmes ménopausées. (GRADE C)



### 2.1.2.1.14. Tibolone versus estrogènes chez les femmes ménopausées

**Tibolone versus estrogens: short- and long-term effects**

Bibliography: Formoso 2016 (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women) including Gupta 2013, Mendoza 2000

La revue systématique avec méta-analyse, menée par Formoso en 2016, a recherché des RCT ayant évalué l'efficacité et la sécurité de la tibolone chez des femmes en péri- et en postménopause.

**Toutes les RCT trouvées ont inclus des femmes en postménopause (ménopause spontanée ou chirurgicale) et, dans la plupart des études, l'ensemble ou une partie des participantes avaient des symptômes liés à la ménopause.**

**Les auteurs n'ont trouvé que 3 études de petite envergure.** Deux d'entre elles étaient éligibles à l'analyse et n'incluaient que des femmes ayant subi une ménopause chirurgicale, ce qui limitait son applicabilité à la population générale des femmes ménopausées.

La tibolone a été utilisée à la dose de 2,5 mg/jour dans les deux études.

Dans une étude, la tibolone a été comparée à un CEE à usage oral.

Dans l'autre étude, la tibolone a été comparée au 17 $\beta$ -estradiol à usage transdermique.

Le suivi a duré 1 an dans les deux études.

Une étude a également fait état de résultats en matière de sécheresse vaginale, mais n'a pas été incluse dans ce rapport, car elle ne remplit pas nos critères d'inclusion (n < 40/groupe d'étude).

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés, les principaux étant la mise en aveugle inappropriée, le taux d'abandon élevé et le rapport défaillant des méthodes d'étude, entraînant un manque de clarté quant au biais de sélection et au biais de déclaration. Seules deux études de petite envergure, présentant de faibles taux d'événements et portant sur des femmes hystérectomisées, ont été incluses. En conséquence, les niveaux de preuve ont été revus à la baisse par défaut de caractère direct et de précision.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et les estrogènes pour les **symptômes vasomoteurs (survenue ou échelle d'évaluation)** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

### 2.1.2.1.15. Tibolone versus traitement estroprogestatif (TEP) chez les femmes ménopausées

Remarque : ce tableau contient des informations relatives à la prévention/au risque de maladies chroniques, voir Chapitre 8 de l'étude de la littérature ([résumé](#)).

**Tibolone versus EPT: short- and long-term effects**

Bibliography: Formoso 2016 (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)

including Al-Azzawi 1999, Archer 2007, Baracat 2002, de Aloysio 1998, Dören 1999, Elfituri 2005, Hammar 1998, Hammar 2007, Hänggi 1997, Huber 2002, Kökçü 2000, Langer 2006, Mendoza 2002, Nappi 2006a, Nijland 2009, Osmanagaoglu 2006, Polissen 2013, Roux 2002, Siseles 1995, Uygur 2005, Winkler 2000, Wu 2001, Ziaei 2010

La revue systématique avec méta-analyse, menée par Formoso en 2016, a recherché des RCT ayant évalué l'efficacité et la sécurité de la tibolone chez des femmes en péri- et en postménopause.



**Toutes les RCT trouvées ont inclus des femmes en postménopause (ménopause spontanée ou chirurgicale) et, dans la plupart des études, l'ensemble ou une partie des participantes avaient des symptômes liés à la ménopause.**

**23 RCT ont comparé la tibolone à un traitement estroprogestatif.**

Différentes doses de tibolone ont été utilisées, mais la plus souvent utilisée était de 2,5 mg/jour.

10 études ont comparé la tibolone à l'association d'estrogène conjugué équin (0,625 mg/jour) et d'acétate de médroxyprogestérone (5 mg/jour ou 2,5 mg/jour), et 1 étude a appliqué un schéma séquentiel.

7 études ont comparé la tibolone à l'association de 17 $\beta$ -estradiol (1 mg/jour ou 2 mg/jour) et d'acétate de noréthistérone (0,5 mg/jour ou 1 mg/jour).

2 études ont comparé la tibolone à l'association de 17 $\beta$ -estradiol (2 mg/jour) et de dydrogestérone (10 mg/jour) en schéma séquentiel

1 étude a comparé la tibolone à l'association d'estradiol (2 mg/jour), d'estriol (1 mg/jour) et d'acétate de noréthindrone (1 mg/jour).

1 étude a comparé la tibolone à l'association de valérate d'estradiol (2 mg/jour) et de diénogest (2 mg/jour)

1 étude a comparé la tibolone à l'association de valérate d'estradiol micronisé (2 mg/jour) et de noréthistérone (0,7 mg/jour)

4 études ont utilisé une administration transdermique en guise de comparateur :

1 a utilisé un patch de 17 $\beta$ -estradiol (50 microgrammes/jour) + dydrogestérone p.o. (10 mg/jour) en schéma séquentiel ; 1 a utilisé un patch de 17 $\beta$ -estradiol (50 microgrammes/jour) + acétate de noréthistérone p.o. (0,25 mg/jour) en schéma séquentiel ; 1 a utilisé un patch de 17 $\beta$ -estradiol (50  $\mu$ g/jour) + progestérone naturelle micronisée p.o. (200 mg) deux fois par semaine ; 1 a utilisé un patch transdermique d'estradiol (50  $\mu$ g/jour) + acétate de noréthistérone (140  $\mu$ g/jour)

Le suivi dans les RCT disponibles va de 12 semaines à 3 années.

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés.

Bon nombre des études pertinentes dans ces comparaisons sont sujettes à un biais d'attrition. Le taux d'abandon est très élevé dans plusieurs études. Étant donné son potentiel informatif (les femmes qui présentent une moins bonne réponse ou davantage d'effets indésirables seront plus enclines à abandonner le traitement), l'attrition pourrait être fatale à la validité d'une étude. D'autres soucis tiennent au mauvais rapport de méthodologie entraînant une incertitude quant au biais de sélection et au biais de déclaration, ainsi que la présence de conflits d'intérêts dans presque toutes les études incluses.

Pour plusieurs critères d'évaluation, le niveau de confiance dans l'effet a également été impacté par une grande imprécision (faibles taux d'événements).

La qualité des preuves a été revue à la baisse par défaut de caractère direct lorsqu'un CEE était majoritairement utilisé en guise de comparateur, car les CEE ne sont pas disponibles en Belgique et qu'il est difficile de comparer les résultats avec d'autres estrogènes (manque de comparaisons directes).

Chez les **femmes ménopausées**,

- la **tibolone** a induit une **amélioration moins importante des symptômes vasomoteurs (survenue ou échelle d'évaluation)** que le **traitement estroprogestatif**. (GRADE C)
- la **tibolone** a induit une **diminution des saignements vaginaux imprévus** par rapport au **traitement estroprogestatif**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le **traitement estroprogestatif** pour :

- **la sécheresse vaginale et la dyspareunie** chez les femmes ménopausées. (GRADE C)
- **l'hyperplasie de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))



- le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- la **mortalité** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C*)

## 2.1.2.2. Hormonothérapie pour la prévention primaire de maladies chroniques.

### 2.1.2.2.1. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo

#### 2.1.2.2.1.1. Cancer

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 6.

#### 2.1.2.2.1.2. Maladies cardiovasculaires

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 5.

#### 2.1.2.2.1.3. Cognition et démence

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 4.

#### 2.1.2.2.1.4. Fractures

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 3.

#### 2.1.2.2.1.5. Diabète

<b>Estrogen only versus placebo: diabetes</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le diabète.

WHI était la seule étude ayant fait état de l'incidence de diabète parmi des femmes ne recevant aucun traitement contre le diabète à l'inclusion. L'incidence de diabète était autodéclarée et définie comme un nouveau diagnostic de diabète posé par un médecin et suivi par un traitement à base d'hypoglycémifiants oraux ou d'insuline.

L'estrogène conjugué équin (CEE) a induit un **risque moins élevé** de diabète que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)



Pendant la phase post-intervention, il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'incidence de diabète chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée après un suivi médian de 6,6 ans.

#### 2.1.2.2.1.6. Maladies de la vésicule biliaire

<b>Estrogen only versus placebo: Gallbladder disease</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la démence et le trouble cognitif léger. Les auteurs ont trouvé 2 RCT (WHI, PEPI) faisant état du risque de maladies de la vésicule biliaire. La définition d'une maladie de la vésicule biliaire utilisée dans l'étude PEPI n'est pas claire. Du côté de l'étude WHI, les maladies de la vésicule biliaire étaient un critère d'évaluation autodéclaré incluant une inflammation aiguë ou chronique de la vésicule biliaire et toute lithiase biliaire.

L'étude PEPI, de plus petite envergure, a enregistré très peu d'événements. Le groupe bibliographique ne présente ici que les résultats de l'étude WHI. Les résultats pour d'autres critères d'évaluation (étude WHI) et les résultats de l'étude PEPI sont repris à l'Annexe 13.6 (rapport [complet \(anglais\)](#)).

L'estrogène conjugué équin (CEE) a induit un **risque plus élevé de maladies de la vésicule biliaire** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour les **maladies de la vésicule biliaire** chez des femmes ménopausées, telles que mesurées après un **suivi post-intervention médian de 6,6 ans**.

#### 2.1.2.2.1.7. Incontinence urinaire

<b>Estrogen only versus placebo: urinary incontinence</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; ULTRA)
--

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour l'incontinence urinaire. Les auteurs ont trouvé 2 RCT (WHI, ULTRA). Le groupe bibliographique présente les résultats pour le critère d'évaluation 'incontinence urinaire totale hebdomadaire'. Les 2 études ont défini l'incontinence urinaire comme au moins 1 épisode par semaine. Il y avait un risque plus élevé d'incontinence urinaire à 1 an dans l'étude WHI ; l'étude ULTRA, de plus petite envergure, n'a pas relevé de différence à 2 ans. L'étude WHI a également évalué plusieurs sous-types d'incontinence urinaire. Les détails sont repris à l'Annexe 13.7 (rapport [complet \(anglais\)](#)).

L'estrogène conjugué équin (CEE) a induit un **risque plus élevé d'incontinence urinaire** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **après 1 an de suivi**. (*GRADE B*)

Le CEE a induit un **risque plus élevé d'incontinence urinaire** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **après un suivi post-intervention médian de 6,6 ans**.

#### 2.1.2.2.1.8. Qualité de vie

<b>Estrogen only versus placebo: quality of life</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées



pour la qualité de vie. WHI était la seule étude à faire état de la qualité de vie. La qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire abrégé SF-36.

Les femmes en postménopause incluses dans l'étude WHI avaient des scores similaires à tous les items du questionnaire SF-36, sauf pour la limitation des rôles résultant de problèmes émotionnels et le fonctionnement social, pour lesquels les femmes sous placebo avaient de meilleurs scores, moyennant une différence statistiquement significative, que les femmes sous estrogène seul.

Dans l'ensemble, il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la qualité de vie chez les femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

#### 2.1.2.2.1.9. Asthme

<b>Estrogen only versus control: Asthma</b>
---

Bibliography: Shah 2021
-------------------------

La revue de l'AHRQ de Gartlehner 2022 mentionne dans son annexe d'études observationnelles éligibles deux études avec des résultats sur l'asthme. Ces études n'ont pas été approfondies dans la revue sans en donner la raison. Le groupe bibliographique a inclus l'une des études ici et exclu l'autre dans le rapport en raison de la population étudiée (femmes souffrant d'asthme).

La grande étude de cohorte rétrospective de Shah 2021 a comparé l'utilisation de l'hormonothérapie avec des témoins chez des femmes recrutées dans des cabinets de soins primaires. Les détails se trouvent à l'annexe 13.9 (rapport [complet \(anglais\)](#)). L'analyse a été ajustée en fonction des facteurs de confusion, notamment l'âge, le tabagisme, l'indice de comorbidité de Charlson et l'IMC. Aucune analyse séparée n'a été réalisée pour la voie d'administration de l'HT en raison d'une documentation incohérente.

L'utilisation d'une hormonothérapie à base d'estrogènes seuls a été associée à un **risque plus faible** de développer un **asthme** par rapport aux non-utilisatrices chez les femmes ménopausées après 17 ans de suivi. (*GRADE C*)

#### 2.1.2.2.1.10. BPCO

<b>Estrogen only versus placebo: COPD</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'BPCO'. Aucune étude éligible n'a fait état de l'incidence de BPCO. L'étude WHI a cependant fourni des informations concernant la mortalité par BPCO.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la **mortalité par BPCO** chez des femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE C*)
- telle que mesurée pendant la phase de **post-intervention** (suivi médian de 10,8 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 17,7 ans.

#### 2.1.2.2.1.11. Mortalité toutes causes confondues

<b>Estrogen only versus placebo: all-cause mortality</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; ELITE-Cog; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)
---



La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont trouvé 3 RCT (WHI, ELITE-Cog, ERA) faisant état de la mortalité toutes causes confondues. La durée du traitement de ces études allait de 2 à 7,2 ans. Une méta-analyse a été réalisée pour les données à la fin de l'intervention. L'étude WHI a contribué aux événements à raison de 97 %. Les résultats de la méta-analyse sont inclus dans le tableau, avec les données de l'étude WHI afin d'avoir des résultats à long terme. (voir Chapitre 8.1.11 de l'étude de la littérature ([résumé](#)))

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'estrogène équin conjugué (CEE) et le placebo pour :

- la **mortalité toutes causes confondues** chez les femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention. (*GRADE B*)
- la mortalité toutes causes confondues chez les femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi **post-intervention** médian de 10,8 ans et après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 19,4 ans.

## 2.1.2.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo

### 2.1.2.2.2.1. Cancer

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 6.

### 2.1.2.2.2.2. Maladies cardiovasculaires

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 5.

### 2.1.2.2.2.3. Cognition et démence

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 4.

### 2.1.2.2.2.4. Fractures

Ces informations peuvent être retrouvées à la question 3.

### 2.1.2.2.2.5. Diabète

#### **Estrogen plus progestin versus placebo: diabetes**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, HERS Estrogen plus progestin trial )

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le diabète.

Deux études (WHI, HERS) ont fourni des informations concernant l'incidence de diabète. Dans l'étude WHI, l'incidence de diabète était autodéclarée et définie comme un nouveau diagnostic de diabète posé par un médecin et suivi par un traitement à base d'hypoglycémifiants oraux ou d'insuline. Dans l'étude HERS, le diabète était défini comme une glycémie à jeun supérieure ou égale à 6,9 mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL), l'autodéclaration d'un nouveau diabète ou de nouvelles complications liées au diabète (neuropathie diabétique, rétinopathie diabétique, ulcère du pied diabétique, néphropathie diabétique ou hypoglycémie en cas de traitement contre le diabète) ou l'instauration d'un hypoglycémifiant ; cette analyse a été menée post-hoc et doit être considérée avec prudence.





L'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque moins élevé** de diabète que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré pendant **la phase d'intervention** (suivi moyen : de 4,1 à 7,2 ans). (*GRADE B*)

L'association CEE+AMP a induit un **risque moins élevé** de diabète que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, âgées de 50 à 79 ans, tel que mesuré pendant la phase **post-intervention** après un suivi moyen de 8,2 ans.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour l'incidence de diabète chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 13,2 ans.

#### 2.1.2.2.2.6. Maladies de la vésicule biliaire

##### Estrogen + Progestin versus placebo: Gallbladder disease

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour l'incidence de maladies de la vésicule biliaire. Les auteurs ont trouvé 2 RCT (WHI, PEPI) faisant état du risque de maladies de la vésicule biliaire. La définition d'une maladie de la vésicule biliaire utilisée dans l'étude PEPI n'est pas claire. Du côté de l'étude WHI, les maladies de la vésicule biliaire étaient un critère d'évaluation autodéclaré incluant une inflammation aiguë ou chronique de la vésicule biliaire et toute lithiase biliaire.

L'étude PEPI, de plus petite envergure, a enregistré très peu d'événements. Le groupe bibliographique ne présente ici que les résultats de l'étude WHI. Les résultats pour d'autres critères d'évaluation (étude WHI) et les résultats de l'étude PEPI sont repris à l'Annexe 13.16 (rapport [complet \(anglais\)](#)).

L'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque plus élevé** de **maladies de la vésicule biliaire** que le placebo chez des femmes ménopausées,

- tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)
- tel que mesuré **pendant la phase post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans).

#### 2.1.2.2.2.7. Incontinence urinaire

##### Estrogen plus progestin versus placebo: urinary incontinence

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour l'incontinence urinaire. Les auteurs ont trouvé 2 RCT (WHI, HERS). Les deux ont utilisé un schéma de traitement similaire et ont défini l'incontinence urinaire comme au moins un épisode par semaine. Le groupe bibliographique présente les résultats pour le critère d'évaluation 'incontinence urinaire totale hebdomadaire'. L'étude WHI et l'étude HERS ont également évalué plusieurs sous-types d'incontinence urinaire. Les détails sont repris à l'Annexe 13.17 (rapport [complet \(anglais\)](#)).

L'association estrogène conjugué équin (CEE)+ acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque plus élevé** d'**incontinence urinaire** que le placebo chez des femmes ménopausées,

- tel que mesuré **après un suivi de 1 à 4,2 ans**. (*GRADE B*)
- tel que mesuré **après un suivi post-intervention** médian de **8,2 ans**.





## 2.1.2.2.8. Qualité de vie

**Estrogen plus progestin versus placebo: quality of life**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour la qualité de vie. WHI était la seule étude à faire état de la qualité de vie. La qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire abrégé SF-36.

Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre l'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) et le placebo sur tous les items du questionnaire SF-36, sauf pour le fonctionnement physique ( $p < 0,001$ ), la limitation des rôles résultant de problèmes émotionnels ( $p = 0,02$ ), les douleurs corporelles ( $p < 0,001$ ) et la santé générale ( $p = 0,02$ ). Les femmes sous CEE+AMP ont présenté de meilleurs scores pour ces items, et ce moyennant une différence statistiquement significative. Ces différences ne semblent toutefois pas cliniquement significatives.

Dans l'ensemble, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la qualité de vie chez des femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi moyen de 5,6 ans). (*GRADE B*)

## 2.1.2.2.9. Asthme

**Estrogen plus progestin versus control: Asthma**

Bibliography: Shah 2021

La revue de l'AHRQ de Gartlehner 2022 mentionne dans son annexe d'études observationnelles éligibles deux études avec des résultats sur l'asthme. Ces études n'ont pas été approfondies dans la revue sans en donner la raison. Le groupe bibliographique a inclus l'une des études ici et exclu l'autre dans le rapport en raison de la population étudiée (femmes souffrant d'asthme).

La grande étude de cohorte rétrospective de Shah 2021 a comparé l'utilisation de l'hormonothérapie avec des témoins chez des femmes recrutées dans des cabinets de soins primaires. Les détails se trouvent à l'annexe 13.20 (rapport [complet \(anglais\)](#)). L'analyse a été ajustée en fonction des facteurs de confusion, notamment l'âge, le tabagisme, l'indice de comorbidité de Charlson et l'IMC. Aucune analyse séparée n'a été réalisée pour la voie d'administration de l'HT en raison d'une documentation incohérente.

L'utilisation d'estrogènes et de progestatifs a été associée à un **risque plus faible** de développer de **l'asthme** que les femmes ménopausées qui n'en utilisaient pas, après 17 ans de suivi. (*GRADE C*)

## 2.1.2.2.10. BPCO

**Estrogen plus progestin versus placebo: COPD**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'BPCO'. Aucune étude éligible n'a fait état de l'incidence de BPCO. L'étude WHI a cependant fourni des informations concernant la mortalité par BPCO.

L'étude WHI a identifié un risque moins élevé de mortalité par BPCO dans le groupe d'intervention, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention. Ces résultats doivent cependant être examinés avec prudence, car seules neuf femmes étaient décédées de BPCO à cette échéance. Qui plus est, la réduction n'a plus été observée aux échéances ultérieures.



L'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque moins élevé** de mortalité par BPCO que le placebo chez des femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans, tel que mesuré à la fin de **la phase d'intervention** (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la **mortalité par BPCO** chez des femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans,

- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 12,5 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 17,7 ans.

#### 2.1.2.2.11. Mortalité toutes causes confondues

<b>Estrogen plus progestin versus placebo: all-cause mortality</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI, HERS, ERA)
--

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont trouvé 3 RCT (WHI, HERS, ERA) faisant état de la mortalité toutes causes confondues. La durée du traitement de ces études allait de 2 à 7,2 ans. Une méta-analyse a été réalisée pour les données à la fin de l'intervention. L'étude WHI a contribué aux événements à raison de 64 %. Les résultats de la méta-analyse sont inclus dans le tableau, avec les données de l'étude WHI afin d'avoir des résultats à long terme. (voir Chapitre 8.2.11 de l'étude de la littérature ([résumé](#)))

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association estrogène équin conjugué (CEE)+ acétate de médroxyprogestérone (AMP) et le placebo pour la **mortalité toutes causes confondues** chez des femmes ménopausées,

- telle que mesurée à **la fin de la phase d'intervention**. (*GRADE B*)
- telle que mesurée après un suivi **post-intervention** médian de 8,2 ans et après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 19,4 ans.

#### 2.1.2.2.3. Hormonothérapie non orale

##### 2.1.2.2.3.1. Hormonothérapie non orale versus contrôle : la thromboembolie veineuse

<b>Non-oral hormone therapy versus control: venous thromboembolism</b>
--

Bibliography: Rovinski 2018 including
---------------------------------------

Scarabin 2003; Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonic 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonic 2010), MILLION 2012 (Sweetland 2012)
--

La revue systématique avec méta-analyse de Rovinski 2018 a recherché des études (RCT+ études de cohorte + études cas-témoins) ayant évalué la thromboembolie veineuse (TEV) (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde) chez des femmes en postménopause n'ayant pas d'antécédent de TEV utilisant une hormonothérapie orale ou non orale.

Les auteurs ont trouvé 10 études d'observation et aucune RCT comparant l'hormonothérapie non orale au contrôle (non-utilisatrices de traitement hormonal).

Toutes les études ont évalué le  $17\beta$ -estradiol transdermique en tant qu'hormonothérapie non orale. Le gel ou le patch n'ont pas été analysés séparément.



Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats. Le plus important est qu'aucune RCT n'a été trouvée, ce qui réduit la confiance dans les preuves.

**L'hormonothérapie non orale n'a pas** été associée à une différence de risque de **thromboembolie veineuse** par rapport au groupe témoin chez les femmes ménopausées sans antécédent de TEV. (GRADE C)

#### 2.1.2.2.3.2. Hormonothérapie non-orale versus hormonothérapie orale : thromboembolie veineuse

<b>Non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy: venous thromboembolism</b>
Bibliography: Rovinski 2018 including Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonic 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonic 2010), Laliberte 2011, MILLION 2012 (Sweetland 2012), Dinger 2016, Simon 2016

La revue systématique avec méta-analyse de Rovinski 2018 a recherché des études (RCT + études de cohortes + études cas-témoins) ayant évalué la thromboembolie veineuse (TEV) (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde) chez des femmes en postménopause utilisant une hormonothérapie orale ou non orale.

Les auteurs ont trouvé 12 études. Ils n'ont trouvé que des études de cohortes et des études cas-témoins pour la comparaison entre hormonothérapie non orale et hormonothérapie orale, n'ayant inclus que des femmes ménopausées qui n'avaient pas de maladies susceptibles d'augmenter le risque d'événements de TEV.

Dans différentes études, les estrogènes ont été utilisés seuls ou en association avec des progestatifs. Différents types de progestatifs ont également été utilisés. Plusieurs études ont inclus des femmes utilisant de l'estradiol micronisé, du valérate d'estradiol ou un estrogène conjugué équin (CEE). Une étude de grande envergure n'a inclus que des utilisatrices de CEE. Aucune analyse séparée n'a été réalisée pour les dispositifs transdermiques ou le gel, et le risque n'a pas été analysé selon la dose.

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés. Le principal est que les auteurs n'ont trouvé aucune RCT, ce qui réduit le degré de confiance dans les preuves. Une hétérogénéité modérée a été trouvée dans les analyses de groupes hormonothérapie orale versus non orale. Le niveau de preuve a également été revu à la baisse par défaut de caractère direct, car la plupart des études ont inclus en majorité des utilisatrices de CEE et que la plus vaste des études n'a utilisé qu'un CEE comme comparateur, ce qui réduit l'applicabilité générale de ces résultats. À l'heure actuelle, les CEE ne sont pas utilisés en Belgique ou ne sont pas disponibles sur le marché belge.

Une **hormonothérapie orale** a induit un **risque plus élevé** de **thromboembolie veineuse** qu'une **hormonothérapie non orale** chez des femmes ménopausées qui n'avaient pas de maladies susceptibles d'augmenter le risque de TEV. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

#### 2.1.2.2.4. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus témoin

##### Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel versus témoin chez les femmes en périménopause : cancer du sein

Le groupe bibliographique a cherché des RCT ou de vastes études de cohortes ayant évalué les effets à long terme de l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel chez des femmes en péri- et en postménopause.

Il a trouvé 1 étude de cohorte rétrospective, Siegelmann 2018, ayant utilisé les données d'une banque de données de l'assurance santé israélienne pour évaluer le risque de cancer du sein.



Siegelmann 2018 a évalué le risque de cancer du sein (cancer du sein, carcinome canalaire in situ (CCIS) et cancer du sein invasif) chez des patientes en péri-ménopause (femmes âgées de 40 à 50 ans) utilisant un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG) par rapport à des non-utilisatrices de DIU-LNG appariées selon l'âge.

Les femmes ayant un antécédent de diagnostic de cancer du sein ou un diagnostic de cancer du sein dans les 6 mois de l'inclusion ont été exclues de l'étude.

Dans l'étude observationnelle, l'âge a été utilisé comme valeur de substitution pour le statut ménopausique. Le statut reproductif des participantes n'est dès lors pas confirmé et il est probable qu'une majorité des femmes du groupe DIU-LNG ait reçu un DIU-LNG aux fins de contraception ou de prise en charge d'une ménorragie, et non pour le traitement des symptômes de la ménopause.

Il existe un risque de biais de sélection dans cette étude, étant donné que le choix du contraceptif peut avoir été éclairé par les antécédents médicaux personnels ou familiaux de la patiente en termes de cancer du sein.

**Le groupe bibliographique estime que ces résultats ont une qualité de preuve TRÈS FAIBLE, car il s'agit de données observationnelles présentant un haut risque de biais.**

Il n'y a eu **aucune association significative** entre l'utilisation d'un DIU-LNG et le cancer du sein, le cancer canalaire in situ ou le cancer du sein invasif, par rapport à sa non-utilisation.

#### 2.1.2.2.5. Tibolone versus placebo chez les femmes ménopausées

Voir la conclusion du Chapitre 6.13 de l'étude de la littérature ([résumé](#)) pour les tableaux.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour :

- l'**hyperplasie de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- la **mortalité** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C*)

#### 2.1.2.2.6. Tibolone versus traitement estroprogestatif (TEP) chez les femmes ménopausées

Voir la conclusion du Chapitre 6.15 de l'étude de la littérature ([résumé](#)) pour les tableaux.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement estroprogestatif pour :

- l'**hyperplasie de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)



- le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)
- la **mortalité** chez les femmes ménopausées. (*GRADE C*)

## 2.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

### 2.1.3.1. Estrogènes

Les données relatives à l'hormonothérapie de substitution à base d'estrogène seul (utilisée chez les femmes hystérectomisées) sont contradictoires. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.1.1. Contre-indications

- Grossesse.
- Saignements vaginaux inexpliqués.
- Présence ou antécédent de carcinome mammaire ou d'autres tumeurs hormonodépendantes.
- Présence, antécédents ou risque élevé (p. ex. antécédent familial) de thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Insuffisance hépatique, maladie hépatique aiguë. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.1.2. Effets indésirables

La question de savoir si les effets indésirables diffèrent entre les estrogènes naturels et les estrogènes de synthèse et si la voie d'administration a une influence n'est pas tranchée. (Brayfield 2020)

- Troubles gastro-intestinaux, prise de poids, mastodynie, syndrome prémenstruel, rétention hydrique, chloasma et rash, crampes musculaires des membres inférieurs.
- Altérations de la libido, maux de tête, migraine, sensation vertigineuse, troubles de l'humeur et dépression.
- Hyperplasie de l'endomètre
- Spotting, dysménorrhée, candidose vaginale.
- Intolérance au glucose. (BCFI/CBIP 2023)
- Modifications de la lipidémie (Brayfield 2020), ictère cholestatique. (BCFI/CBIP 2023)
- L'utilisation d'un THM pour la ménopause est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse et de cancer du sein. (Brayfield 2020)
  - Thrombose veineuse profonde, probablement moins fréquente avec l'administration transdermique. Des études observationnelles suggèrent un risque moins élevé de thrombose veineuse profonde avec les estrogènes administrés par voie transdermique, mais des études randomisées s'imposent pour le confirmer. (BCFI/CBIP 2023)
  - Risque accru de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant un utérus (Brayfield 2020), en particulier lorsqu'aucun progestatif n'est combiné à l'estrogène (BCFI/CBIP 2023), et ce quelle que soit la voie d'administration. (Brayfield 2020)
  - Données discordantes concernant le risque accru de cancer du sein avec un estrogène seul. (BCFI/CBIP 2023)



- Bien que les doses élevées d'estrogène aient été associées à une augmentation de la tension artérielle, l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause chez des femmes hypertendues et normotendues a peu d'effet sur la tension artérielle ou peut être associée à une légère diminution. (Brayfield 2020)
- Administration transdermique et intravaginale :
  - Irritation locale, réactions allergiques. (BCFI/CBIP 2023)
  - Possibilité de graves réactions d'hypersensibilité en cas d'exposition continue.
  - Les dispositifs transdermiques dans lesquels l'estradiol est dissous dans la matrice adhésive sont susceptibles de provoquer moins de réactions cutanées que ceux qui libèrent l'estradiol au départ d'un réservoir contenant un solvant alcoolique. (Brayfield 2020)
  - L'utilisation d'estrogènes par voie vaginale n'a pas été associée à un risque accru de cancer. (BCFI/CBIP 2020a)

### 2.1.3.1.3. Interactions

- Les estrogènes administrés par voie orale étant susceptibles de diminuer la concentration de thyroxine libre, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lévothyroxine. La fonction thyroïdienne doit dès lors être surveillée lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement estrogénique administré par voie orale. (BCFI/CBIP 2023)
- Les estrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2. (BCFI/CBIP 2023)  
Les médicaments qui augmentent le métabolisme hépatique des estrogènes et des progestatifs ont été associés à un échec du contraceptif oral combiné. D'importants exemples incluent les rifamycines et certains antiépileptiques. Il n'est pas déraisonnable de présumer que ces médicaments pourraient également être associés à une moindre efficacité du THM, mais il semble y avoir peu d'informations sur le sujet. (Brayfield 2020)
- Bien que les contraceptifs oraux altèrent les effets de nombreux médicaments, les doses moins élevées d'estrogènes utilisées dans le THM sont considérées comme étant moins susceptibles d'induire des interactions, bien que la possibilité persiste. (Brayfield 2020)

### 2.1.3.1.4. Précautions particulières

- Avant de recevoir un THM pour la ménopause, chaque femme doit subir un examen médical approprié et une évaluation soigneuse de ses antécédents médicaux. Des examens réguliers sont recommandés en cours d'utilisation. (Brayfield 2020)
- Un traitement prolongé à base d'estrogènes systémiques seuls entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque augmenté de cancer de l'endomètre. Pour réduire ce risque, un progestatif y est systématiquement combiné en cas de présence d'utérus. Le progestatif doit être pris pendant au moins 12 jours consécutifs par mois, mais il peut aussi être pris en continu, à une dose plus faible. L'estrogène ne doit pas être combiné à un progestatif chez les femmes hystérectomisées. (BCFI/CBIP 2023)
- Le THM doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui ont des anticorps antiphospholipides ou des facteurs de prédisposition aux thromboembolies et aux maladies de la vésicule biliaire, ainsi que chez les femmes qui souffrent de migraines ou qui ont un antécédent de nodules mammaires ou de maladie fibrokystique, de fibromes utérins ou d'endométriose. Le THM doit aussi être utilisé avec prudence chez les femmes diabétiques en raison du risque augmenté de cardiopathie. (Brayfield 2020)
- Étant donné le risque accru de thromboembolie veineuse, le traitement estrogénique doit de préférence être arrêté un mois avant une chirurgie programmée ou en cas d'immobilisation. (BCFI/CBIP 2023)
- Il convient d'arrêter immédiatement le THM et de mettre en œuvre les examens et traitements appropriés si l'une des situations suivantes se produit :





- douleur thoracique sévère soudaine, essoufflement soudain ou douleur/gonflement sévère dans le mollet d'une jambe (indiquant possiblement des complications thromboemboliques)
- maux de tête inhabituels, sévères et prolongés, troubles soudains de la vue ou de l'ouïe ou autres troubles de la perception, collapsus, engourdissement ou faiblesse marqué(e) d'une moitié du corps, ou autres signes ou symptômes évocateurs d'accident cérébrovasculaire
- première crise épileptique inexplicée
- hépatite, ictère, prurit généralisé, hypertrophie du foie, douleur abdominale haute sévère
- élévation significative de la tension artérielle (au-delà de 160 mmHg de TA systolique ou 95 mmHg de TA diastolique) (Brayfield 2020)
- Attention à l'exposition accidentelle des enfants au spray ou au gel. Des cas de développement mammaire (réversible) et de développement sexuel précoce (puberté précoce chez les filles et gynécomastie chez les garçons) (Brayfield 2020) ont été rapportés chez des enfants qui avaient été exposés à un spray ou un gel contenant un estrogène, par exemple après un contact avec la peau sur laquelle le spray ou le gel avait été appliqué. En cas de contact accidentel, la zone exposée doit être rincée au plus vite à l'eau et au savon. (BCFI/CBIP 2023)
- Il a été signalé que les estrogènes interfèrent avec certains tests diagnostiques, comme ceux pour la fonction thyroïdienne et la tolérance au glucose.
- Les doses d'estrogène dans le THM ne sont pas suffisamment élevées pour avoir un effet contraceptif. (Brayfield 2020)

### 2.1.3.2. Associations estroprogestatives

Voir aussi « estrogènes ».

L'utilisation d'estrogène sans progestatif entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque augmenté de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif pendant 10 à 14 jours d'un cycle de 28 jours réduit ce risque, mais induit une hémorragie de privation vers la fin de la période d'utilisation du progestatif. L'utilisation d'un schéma continu de progestatif et d'estrogène permet d'éviter les hémorragies de privation, mais elle peut entraîner des hémorragies intercurrentes irrégulières, en particulier aux premiers stades du traitement ou en cas d'utilisation dans les 12 mois qui suivent les dernières règles. (Brayfield 2020)

La combinaison avec un progestatif réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre, mais ne l'exclut pas totalement. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.2.1. Contre-indications

- Insuffisance hépatique, maladie hépatique aiguë.
- Estradiol + drospirénone : insuffisance rénale sévère. (BCFI/CBIP 2023)
- La progestérone et les progestatifs ne doivent pas être administrés aux patientes qui présentent des saignements vaginaux non diagnostiqués, un antécédent de thrombophlébite, de thromboembolie ou d'hémorragie cérébrale, et ils doivent généralement être évités en cas d'insuffisance hépatique, en particulier si elle est sévère. À moins que les progestatifs soient utilisés dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein ou d'un cancer de l'appareil génital, ils ne doivent pas être administrés aux patientes atteintes de ces maladies. (Brayfield 2020)



### 2.1.3.2.2. Effets indésirables

- Les progestatifs jouent probablement un rôle dans le risque à long terme légèrement augmenté de cancer du sein associé aux combinaisons estrogène + progestatif. (BCFI/CBIP 2023)
- La question de savoir si l'hormonothérapie de substitution (THM : Traitement hormonal de la ménopause) utilisée pour la ménopause augmente le risque de cancer du sein n'est pas clairement élucidée. Les études non randomisées sur le sujet montrent généralement que le THM à base d'estrogène et de progestatif et le THM à base d'estrogène seul sont tous deux associés à un risque accru de cancer du sein (bien que l'augmentation du risque soit moins marquée avec l'estrogène seul). (BCFI/CBIP 2020b)
- Un THM (par voie orale ou transdermique) prolongé, en particulier quand elle dure 5 ans ou plus, entraîne une légère augmentation des cas de cancer du sein invasif. Le risque augmente avec la durée du traitement. Bien que le risque diminue après l'arrêt du traitement, il persiste plus de 10 ans après cet arrêt. (BCFI/CBIP 2019a)  
Un THM (par voie orale ou transdermique) de courte durée n'augmente pas le risque de cancer. (BCFI/CBIP 2020a)
- Les résultats d'études randomisées de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire ont généralement montré une incidence accrue d'AVC et de thromboembolie veineuse. En ce qui concerne les coronaropathies, les données actuelles semblent rassurantes. (BCFI/CBIP 2023)
- La plupart des données sont issues d'études rétrospectives et, souvent, aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (y compris une haute ou une faible teneur en estrogène). (BCFI/CBIP 2023)
- Les effets indésirables varient en fonction de la dose et du type de progestatif. Par exemple, les effets androgéniques tels que l'acné et l'hirsutisme sont plus susceptibles de se produire avec des dérivés de nortestostérone tels que la noréthistérone et le norgestrel. Ces dérivés sont également plus susceptibles d'influencer négativement les lipides sériques. À l'inverse, les effets indésirables sur les lipides sériques semblent moins probables avec le gestodène et le désogestrel, mais ces 2 agents ont été associés à une incidence plus élevée de thromboembolie que la noréthistérone et le norgestrel lorsqu'ils sont utilisés dans des contraceptifs oraux combinés. (Brayfield 2020)
- La progestérone et les progestatifs peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, des modifications de l'appétit et du poids, une rétention hydrique, un œdème, un acné, un chloasma (mélasme), des éruptions cutanées allergiques, une urticaire, une dépression mentale, des modifications mammaires y compris un inconfort ou une gynécomastie occasionnelle, des altérations de la libido, une chute de cheveux, un hirsutisme, de la fatigue, une somnolence ou une insomnie, de la fièvre, des maux de tête, des symptômes de type syndrome prémenstruel, ainsi qu'une altération des cycles menstruels ou des saignements menstruels irréguliers. Une anaphylaxie ou des réactions anaphylactoïdes peuvent se produire rarement. Des altérations du profil lipidique peuvent survenir ainsi que, rarement, des altérations des tests fonctionnels hépatiques et un ictère. (Brayfield 2020)
- Augmentation réversible de la tension artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Altérations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien, sans conséquences cliniques. (BCFI/CBIP 2023)
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rarement : tumeurs hépatiques malignes. (BCFI/CBIP 2023)
- Les hémorragies utérines intercurrentes sont plus fréquentes avec les contraceptifs oraux à base de progestatif que lorsque les progestatifs sont utilisés pour les irrégularités menstruelles ou dans le cadre d'un THM pour la ménopause. (Brayfield 2020)
- Il n'existe pas de preuves indiquant que le risque de thromboembolie est moins élevé avec la progestérone naturelle qu'avec les progestatifs de synthèse (BCFI/CBIP 2022).
- Voie d'administration transdermique : voir aussi « réactions locales ». (BCFI/CBIP 2023)





### 2.1.3.2.3. Interactions

- Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 sont susceptibles de réduire l'efficacité des associations estroprogestatives (administrées par voie orale, transdermique et vaginale) et de provoquer une métrorragie (spotting). (BCFI/CBIP 2023)
- Les médicaments inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine sont susceptibles d'augmenter la clairance de la progestérone et des progestatifs.
- L'aminoglutéthimide réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques d'acétate de médroxyprogestérone et de mégestrol, possiblement via un effet d'induction des enzymes hépatiques ; il est probable qu'il soit nécessaire d'augmenter la dose de progestatif.
- Les progestatifs sont susceptibles d'inhiber le métabolisme de la ciclosporine, entraînant des concentrations plasmatiques augmentées de ciclosporine et un risque de toxicité. (Brayfield 2020)

### 2.1.3.2.4. Précautions particulières

- La recommandation de ne pas prolonger le traitement au-delà de ce qui est nécessaire pour traiter les symptômes de la ménopause reste valable pour la majorité des femmes. (BCFI/CBIP 2023)
- La progestérone et les progestatifs doivent être utilisés avec prudence chez les patientes avec hypertension, insuffisance cardiaque ou rénale, asthme, épilepsie et migraine, ou toute autre affection susceptible d'être aggravée par une rétention hydrique. Les progestatifs peuvent réduire la tolérance au glucose et les patientes diabétiques doivent être étroitement surveillées. Ils doivent également être utilisés avec prudence en cas d'antécédent de dépression. Les doses élevées doivent être utilisées avec prudence chez les patientes prédisposées aux thromboembolies.
- La progestérone et d'autres progestatifs pouvant influencer le contrôle du diabète, il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la dose des antidiabétiques. (Brayfield 2020)

## 2.1.3.3. Association bazédoxifène + estrogène conjugué

### 2.1.3.3.1. Bazédoxifène

L'ajout de bazédoxifène à un estrogène conjugué réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre induite par l'estrogène chez les femmes pour lesquelles les progestatifs ne sont pas appropriés. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.3.1.1. Contre-indications

- Thromboembolie veineuse.
- Insuffisance rénale sévère ; insuffisance hépatique. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.3.1.2. Effets indésirables

- Bouffées de chaleur, symptômes grippaux, maux de tête, symptômes gastro-intestinaux : fréquents.
- Crampes dans le mollet, œdème malléolaire.
- Thromboembolie veineuse et AVC ; hypertension. (BCFI/CBIP 2023)
- Somnolence
- Bouche sèche.



- Des élévations de la triglycémie et des enzymes hépatiques sont également susceptibles de se produire fréquemment.
- Idem que le raloxifène :
  - Risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux, y compris de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse rétinienne, en particulier pendant les 4 premiers mois de traitement.
  - Des cas de rash, de thrombocytopénie, de maux de tête incluant des migraines et de légers symptômes mammaires, tels que douleur, augmentation de volume et sensibilité, se sont produits très rarement. (Brayfield 2020)

#### 2.1.3.3.1.3. Précautions particulières

- Idem que le raloxifène :
  - A éviter chez les femmes présentant une thromboembolie veineuse active ou un antécédent de troubles thromboemboliques.
  - Il doit être arrêté au moins 72 heures avant toute période d'immobilisation prolongée, comme une convalescence après une chirurgie.
  - A utiliser avec prudence chez les femmes qui présentent des facteurs de risque de thromboembolie veineuse, y compris une insuffisance cardiaque congestive ou une tumeur maligne active, ou des facteurs de risque d'AVC, tels qu'un accident ischémique transitoire ou une fibrillation auriculaire.
  - Il doit être évité en cas d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique et il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale modérée.
  - Il ne doit pas être administré en présence de saignements utérins non diagnostiqués. (Brayfield 2020)

#### 2.1.3.3.2. Estrogènes conjugués

- Comme pour les estrogènes en général (Brayfield 2020)

#### 2.1.3.4. Tibolone

La tibolone est un 19-nor-stéroïde de synthèse qui possède des propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques.

Les données relatives à la sécurité à long terme de la tibolone sont limitées en comparaison de celles qui concernent les associations estrogène + progestatif. (BCFI/CBIP 2023)

##### 2.1.3.4.1. Contre-indications

Tumeurs estrogénodépendantes (cancer de l'endomètre, cancer du sein) (BCFI/CBIP 2023) et hyperplasie de l'endomètre non traitée.

- La tibolone est contre-indiquée chez les femmes atteintes de cancer du sein ou de tumeurs estrogénodépendantes, de troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, y compris de thromboembolie artérielle ou veineuse, ou ayant ces affections dans leurs antécédents. (Brayfield 2020)
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Défaillance hépatique, maladie hépatique aiguë. (BCFI/CBIP 2023)
- La tibolone ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ou allaitantes et n'est pas destinée à être utilisée chez des femmes en préménopause, à l'exception de celles traitées par un analogue de la gonadolibérine. (Brayfield 2020)



### 2.1.3.4.2. Effets indésirables

- Spotting, (BCFI/CBIP 2023) surtout pendant les premiers mois de traitement ; contrairement au THM combiné cyclique, mais à l'instar du THM combiné continu, la tibolone ne produit pas d'hémorragies de privation régulières. (Brayfield 2020)
- Leucorrhée, candidose vaginale (BCFI/CBIP 2023), prurit et vaginite. (Brayfield 2020)
- Maux de tête, sensations vertigineuses, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose (BCFI/CBIP 2023), douleur mammaire, œdème, troubles visuels, altération de la fonction hépatique, dépression et arthralgie ou myalgie. (Brayfield 2020)
- Thromboembolie.
- Risque augmenté de cancer du sein (en particulier un risque accru de récurrence) et de cancer de l'endomètre. (BCFI/CBIP 2023)

### 2.1.3.4.3. Interactions

- Renforce l'effet des antivitamines K. (BCFI/CBIP 2023)
- Les substances qui induisent les enzymes hépatiques, comme la phénytoïne, la carbamazépine et la rifampicine, sont théoriquement susceptibles d'augmenter le métabolisme de la tibolone, et donc de réduire son activité. (Brayfield 2020)

### 2.1.3.4.4. Précautions particulières

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la tibolone à des patientes atteintes de fibromes utérins, d'endométriose, d'hépatopathie, de calculs biliaires, de troubles susceptibles d'être exacerbés par une rétention hydrique tels qu'une dysfonction cardiaque ou rénale, d'hypertension, d'épilepsie ou de migraine, ou ayant ces affections dans leurs antécédents. Elle doit aussi être utilisée avec prudence en cas de dyslipidémie ou de diabète. Les patientes qui présentent des facteurs de risque de troubles thromboemboliques ou de tumeurs estrogénodépendantes, ou qui ont un antécédent d'hyperplasie de l'endomètre, doivent être étroitement surveillées. La tibolone doit être arrêtée en présence de signes de thromboembolie, d'élévation significative de la tension artérielle, d'apparition nouvelle de céphalées de type migraineux, de tests fonctionnels hépatiques anormaux ou d'ictère cholestatique. Il doit être envisagé d'arrêter la tibolone 4 à 6 semaines avant une chirurgie programmée, lorsqu'une immobilisation prolongée est probable après cette chirurgie. (Brayfield 2020)

### 2.1.3.5. DIU au lévonorgestrel

#### 2.1.3.5.1. Contre-indications

- Grossesse.
- Infections, anomalies ou tumeurs gynécologiques, saignements vaginaux inexplicables.
- Présence ou antécédent de cancer du sein ; insuffisance hépatique, tumeurs hépatiques et hépatopathie aiguë. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.5.2. Effets indésirables

- Réaction vasovagale possible lors de la mise en place.
- Complications locales pendant les semaines qui suivent la mise en place, telles qu'expulsion, infection et, rarement, perforation.



- Risque augmenté de grossesse ectopique en cas de grossesse sous DIU.
- Diminution marquée ou disparition des règles (aménorrhée chez jusqu'à 30 % des utilisatrices), cycles irréguliers, perte sanguine prolongée et spotting (en particulier pendant les trois premiers cycles), kystes ovariens (parfois symptomatiques).
- Effets hormonaux systémiques (y compris humeur dépressive, maux de tête, acné, prise de poids et mastodynie). (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.5.3. Interactions

- L'efficacité contraceptive du DIU au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.5.4. Précautions particulières

- Une recherche de chlamydia et de gonocoque doit être réalisée avant la mise en place du stérilet chez les femmes à risque d'infection sexuellement transmissible (IST), en particulier si elles sont âgées de < 25 ans, qu'elles ont un antécédent d'IST et qu'elles ont des partenaires multiples.
- Les femmes doivent être informées des symptômes d'infection ou de grossesse ectopique.
- Si une maladie cardiovasculaire ischémique se développe en cours d'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel, il est préférable de le retirer.
- L'utilisation de coupes menstruelles (cups) et de tampons ne semble pas être associée à un risque accru d'expulsion. (BCFI/CBIP 2023)

#### 2.1.3.6. Prastérone (DHEA) à usage vaginal

La prastérone, ou déhydroépiandrostérone (DHEA), est une hormone stéroïdienne naturelle qui est un précurseur de l'hormone sexuelle masculine (testostérone) et, dans une moindre mesure, de l'hormone sexuelle féminine (estradiol). (BCFI/CBIP 2023)

##### 2.1.3.6.1. Contre-indications

- La prastérone a les mêmes contre-indications que les estrogènes utilisés dans la ménopause. (BCFI/CBIP 2019b)
- Défaillance hépatique, troubles hépatiques aigus. (BCFI/CBIP 2023)

##### 2.1.3.6.2. Effets indésirables

- Les données relatives à la sécurité à long terme de la prastérone sont limitées. (BCFI/CBIP 2023)
- Les effets indésirables les plus fréquents sont la leucorrhée, les infections urinaires, la dysplasie cervicale, la perte de poids ou la prise de poids. (BCFI/CBIP 2019b)
- D'autres effets indésirables moins fréquents sont l'acné, l'érythème, l'hypertrichose, les maux de tête et l'hypertension. (BCFI/CBIP 2019b)
- Étant donné les taux de DHEA détectables dans le sang, il n'est pas possible d'exclure d'éventuels effets androgéniques et estrogéniques au niveau systémique (p. ex. risque augmenté de cancer du sein et de l'ovaire, risque thromboembolique). (BCFI/CBIP 2019b)

##### 2.1.3.6.3. Précautions particulières

- La rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum tous les six mois. (BCFI/CBIP 2023)



## 2.2. Avis de l'expert (Firquet 2024) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

### 2.2.1. Introduction

Le THM (traitement hormonal de ménopause) est la solution la plus utilisée et la plus efficace pour pallier aux plaintes liées à la ménopause.

Toutes les femmes doivent avoir accès aux informations leur permettant de gérer au mieux cet aspect de leur vie et leurs conséquences.

Nous tenterons de répondre aux six questions concernant le traitement pharmacologique, hormonal ou non, à proposer aux patientes dans le cadre de leur ménopause.

Pour cela, nous analyserons les conclusions présentées par le groupe de travail bibliographique et les commenterons par notre expertise et pratique clinique.

### 2.2.2. Avis et expertise

#### 2.2.2.1. Quels sont les différents schémas de traitements pharmacologiques ?

##### 2.2.2.1.1. Groupe bibliographique

Il existe plusieurs types de « schémas » de prise d'un THM estro-progestatif : séquentiel ou combiné. La durée recommandée pour la prise de progestatif dans le cadre d'un THM séquentiel doit être d'au moins 12 jours par mois. (Santen 2020)

Un schéma combiné continu doit être privilégié en cas de bouffées vasomotrices au cours de la période d'arrêt, de symptômes liés aux variations hormonales (migraines) ou de difficultés d'observance du schéma séquentiel. Le groupe indique également que le schéma utilisé le plus souvent est le schéma combiné, en raison de sa supériorité en termes de risque endométrial (hyperplasie endométriale mieux contrôlée).

Il précise que les seules preuves de bonne qualité pour le rapport bénéfice/risque disponibles concernent l'association d'estrogènes conjugués (CEE) et d'acétate de médroxyprogestérone mais qu'il manque de RCT de grande envergure comparant différentes préparations hormonales et formes d'administration. (Palacios 2019)

Le 17 $\beta$ -estradiol est apparu également efficace pour la réduction des bouffées de chaleur.

Cependant, il indique que l'impact métabolique et le risque de thrombo-embolie veineuse du 17 $\beta$ -estradiol et du valérate d'estradiol administrés par voie orale sont inférieurs à ceux des CEE.

Les conclusions du groupe ne recommandent pas de protocole particulier comme étant associé au meilleur rapport bénéfice/risque. (Salpeter 2006)

Concernant l'utilisation de la Tibolone, le groupe bibliographique signale que le THM est significativement plus efficace que la Tibolone contre les symptômes vasomoteurs, mais que les saignements irréguliers sont plus fréquents avec le THM qu'avec la Tibolone.

Ils ne recommandent pas la Tibolone en traitement de première intention (rapport bénéfice/risque cardiovasculaire moins favorable que pour le THM conventionnel).

Concernant la testostérone par voie orale, transdermique ou vaginale :

Le groupe mentionne que, au vu du manque actuel de preuves, ces traitements ne sont pas recommandés pour la prise en charge des symptômes génito-urinaires.



Les études recommandent d'envisager un traitement à base de testostérone chez les femmes en péri- et en postménopause qui souffrent d'une perte de libido, après une évaluation psychosexuelle et si le THM n'est pas efficace. Les patientes doivent être informées qu'il s'agit d'une utilisation *off-label* de la testostérone.

Concernant la DHEA par voie vaginale, l'EMA a publié un avis favorable en vue d'une autorisation de mise sur le marché de la prastérone à usage vaginal dans le traitement des symptômes génito-urinaires et que ce produit est efficace pour traiter ces symptômes. La prastérone à usage vaginal peut être proposée aux patientes symptomatiques, mais la DHEA à usage oral ou transdermique n'est pas recommandée en raison d'un faible niveau de preuve.

L'ajout de Bazédoxifène, un SERM (Selective estrogen receptor modulator), à un estrogène conjugué réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre induite par l'estrogène chez les femmes pour lesquelles les progestatifs ne sont pas appropriés ou mal tolérés.

Concernant les traitements non hormonaux de la ménopause, le groupe bibliographique a choisi de sélectionner le *Cimicifuga*.

Sept études portant sur des femmes en postménopause (ménopause spontanée et/ou chirurgicale) ont été incluses, quelles que soient les comorbidités, pour comparer la *Cimicifuga* à une hormonothérapie.

Ils concluent que les données étaient insuffisantes pour évaluer l'effet de la *Cimicifuga*, par rapport au placebo, sur la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur et les symptômes vulvovaginaux.

### 2.2.2.1.2. Avis expert

Par hormonothérapie de substitution, il faut distinguer l'estrogénothérapie seule systémique et la thérapie combinée estrogène-progestative, administrée de manière séquentielle ou continue.

Le THM inclut tous les régimes incluant des stéroïdes pour le traitement des symptômes liés à la ménopause : estrogénothérapie, estrogène-progestative thérapie, tibolone, TSEC (combinaison de CEE et de SERM (selective estradiol receptor modulator)).

De nombreuses études cas-contrôles et observationnelles sont en faveur de l'utilisation d'une progestérone micronisée ou de la dydrogesterone, associées à un estrogène de type estradiol (E2).

Nous recommandons de privilégier le 17 $\beta$ -estradiol ou le valérate d'estradiol en combinaison avec la progestérone ou la dydrogesterone. Chez les femmes hystérectomisées, nous ne recommandons pas de progestérone ou progestatif associé(e).

Pour les dosages, l'association de 0,5 mg ou 1 mg d'estradiol associé à 100 mg de progestérone naturelle ou 10 mg de Dydrogesterone sera privilégiée.

Un nouveau type d'estrogène appelé Estétrol (E4) sera bientôt disponible dans certaines combinaisons thérapeutiques substitutives.

Pour les schémas thérapeutiques locaux, les préparations contenant de l'estriol (E3) doivent être privilégiées.

L'estriol en ovules vaginaux ou en crème à 0,5 mg, 1 x/jour pendant 2 semaines. Puis 0,5 mg 2 fois par semaine.

Si on utilise l'estradiol (E2) par voie vaginale, la crème délivre 0,1 mg par gramme, ce qui peut entraîner des concentrations d'estradiol significatives au niveau systémique. Il convient d'éviter ces doses élevées. (Robinson 2003)

Il n'y a pas de preuve indiquant qu'une hormonothérapie par voie vaginale entraîne une hyperplasie de l'endomètre. Il n'est dès lors pas recommandé de l'associer à des progestatifs.

L'estradiol en comprimé vaginal de 10  $\mu$ g, 1 x/jour. Après 2 semaines, diminuer à un maximum de 10  $\mu$ g, 2 fois par semaine.



La DHEA par voie locale a été reconnue comme efficace dans le syndrome génito-urinaire lié à la ménopause.

Les études n'ont démontré aucun changement significatif des dosages sériques d'estradiol, testostérone et de DHEA avec une utilisation de DHEA 6,5 mg intravaginale pendant 52 semaines

Les traitements de phytothérapie représentent une alternative en cas de symptômes climatériques modérés, de contre-indications au THM ou de non souhait de la patiente de recourir au THM.

Les phytoestrogènes (« estrogènes végétaux ») comprennent différentes catégories ayant des effets proches des estrogènes : Isoflavones (soja et trèfle rouge), Lignanes (actée à grappes noires = cimicifuga), 8-prénylnaringénine (houblon).

Pour le Cimicifuga 6,5 mg par jour, des effets positifs sur les bouffées de chaleur et la transpiration excessive sont notés après 6 mois (EMA). Ces effets pourraient résulter d'un effet anti dépresseur.

Une nouvelle option thérapeutique sera prochainement disponible pour soulager les bouffées de chaleur, le Fezolinetant. Il appartient à une classe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3 (NK3). Ces récepteurs jouent un rôle crucial dans la régulation de la libération de certains neurotransmetteurs, y compris des substances associées à la modulation de la température et de l'humeur.

Il s'agit du premier antagoniste sélectif du récepteur NK3 et, contrairement à la plupart des médicaments existants ciblant les symptômes vasomoteurs (SVM), il ne s'agit pas d'une hormone. Il aide à soulager les symptômes modérés à sévères du SVM, tels que les bouffées de chaleur et la transpiration. Les neurones de l'hypothalamus (partie du cerveau) appelés KNDy (kisspeptine/neurokinine B/dynorphine) sont inhibés par les estrogènes et stimulés par un peptide appelé neuropeptide NKB, qui régule normalement la température corporelle. Cet équilibre est rompu lors de la ménopause, car la chute des estrogènes entraîne un trouble de la thermorégulation dû à l'augmentation de l'activité des neurones KNDy, qui se manifeste à son tour par une sensation de chaleur, de transpiration et de bouffées de chaleur.

La NKB se lie à un récepteur appelé NK3. Le Fezolinetant cible le déclencheur exact du SVM en se liant sélectivement aux récepteurs NK3. Il bloque ainsi la liaison du NKB et réduit de manière significative le SVM, jusqu'à 75 %. Cette nouvelle option est particulièrement intéressante si l'hormonothérapie ménopausique est contre-indiquée, par exemple après un cancer du sein.

## 2.2.2.2. Quelles sont les différentes formes d'administration du THM disponibles (avantages et inconvénients) ?

### 2.2.2.2.1. Groupe bibliographique

Les auteurs soulignent que l'âge moyen des femmes dans les études incluses variait de 50 à 79 ans, ce qui est supérieur à l'âge moyen de la ménopause (51 ans). Par exemple, dans les études WHI, l'âge moyen des femmes était de 64 ans ; environ 30 % des femmes incluses dans les études WHI avaient entre 50 et 59 ans au moment de leur enrôlement et 12,5 % avaient entre 50 et 54 ans, une tranche d'âge dans laquelle la plupart des femmes sont susceptibles d'envisager une hormonothérapie pour traiter les symptômes de la ménopause. (Manson 2020)

La majorité des résultats étaient issus des études WHI, dont chacune n'a testé qu'une seule dose, une seule formulation et une seule voie d'administration d'hormonothérapie. PEPI a été la seule étude à comparer directement différentes formulations d'associations d'estrogènes et de progestatifs. À ce jour, les preuves relatives à l'effet de différentes formulations, doses et modalités d'administration de l'hormonothérapie sur les bénéfices et les risques sont toutefois insuffisantes pour tirer des conclusions définitives.





### 2.2.2.2.2. Avis expert

Le THM systémique peut être administré par voie transdermique pour les estrogènes (gel, patch ou implants) ou par voie orale pour les estrogènes et les progestérone/progestatifs.

Certaines progestérones micronisées peuvent toutefois être proposées par voie intravaginale.

Le progestatif peut également être administré par voie intra-utérine via un dispositif intra-utérin délivrant du lévonorgestrel ou par voie vaginale avec une progestérone micronisée.

La testostérone peut s'appliquer sous forme de gel transdermique ou de préparation locale.

La voie transdermique des estrogènes permet d'éviter le phénomène de premier passage hépatique et ainsi une activation de la cascade de coagulation.

Les données de laboratoire démontrent un effet neutre sur la thrombine, sur la cascade de coagulation et sur les marqueurs de l'inflammation.

De plus, les données de multiples études observationnelles démontrent une moins grande tendance au risque de VTE (venous thrombosis embolism) avec un THM transdermique comparée à la prise orale des estrogènes. (ELITE Research Group 2016, Maas 2021)

Les femmes non hystérectomisées requièrent de la progestérone (administrée pendant 12 à 14 jours dans un schéma séquentiel ou quotidiennement dans un schéma combiné continu) afin de minimiser le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer endométrial associé à la prise d'un estrogène non opposé.

Un dispositif intra-utérin contenant 52 mg de lévonorgestrel procure une protection endométriale suffisante chez les femmes recevant une estrogénothérapie.

Les schémas de prise continue du THM empêchent les saignements de privation liés à la pause mais peuvent engendrer plus d'effets secondaires liés à la prise continue de progestérone.

Des dosages très faibles d'estradiol 0,5 mg et de progestérone de type dydrogestérone 2,5 mg semblent maintenir le bénéfice retrouvé dans les plus hauts dosages tout en permettant d'éviter les effets secondaires inconfortables liés à de taux élevés de progestérone.

Le « NICE ménopause guidelines » a démontré que les deux voies d'administration, transdermique et orale, étaient deux options de traitement efficaces mais suggérait un meilleur effet sur le syndrome vasomoteur ainsi qu'un rapport coût-bénéfice plus important de la voie transdermique.

En cas d'hystérectomie dans un contexte d'endométriose, un progestatif d'opposition aux estrogènes est recommandé.

### 2.2.2.3. Quelles sont les effets indésirables des différentes formes d'administration du THM ?

#### 2.2.2.3.1. Groupe bibliographique

A ce jour, les preuves relatives à l'effet de la dose et des modalités d'administration de l'hormonothérapie sur les bénéfices et les risques restent insuffisantes pour tirer des conclusions définitives. Dans les études portant sur les traitements, les progestatifs et les progestérones naturelles diffèrent en termes d'action métabolique et de risque d'effets indésirables sur la lipidémie, la sensibilité mammaire et les maux de tête. À l'heure actuelle, le profil risque-bénéfice de chaque type de progestatif et de progestérone destiné à être utilisé pour l'hormonothérapie n'est toujours pas clairement établi.

Un à 10 % des utilisatrices présentent des effets indésirables non graves, tels que saignements irréguliers, maux de tête, troubles gastro-intestinaux ainsi que douleur et tension mammaires.

Un THM (par voie orale ou transdermique) prolongé, en particulier quand il dure 5 ans ou plus, entraîne une légère augmentation des cas de cancer du sein invasif. Le risque augmente avec la durée





du traitement. Bien que le risque diminue après l'arrêt du traitement, il persiste plus de 10 ans après cet arrêt.

Les résultats d'études randomisées de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire ont généralement montré une incidence accrue d'AVC et de thromboembolie veineuse. Pour ce qui concerne les coronaropathies, les données semblent rassurantes. (Yoon 2023, PEPI study 1997)

La plupart des données sont issues d'études rétrospectives et, souvent, aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (y compris une haute ou une faible teneur en estrogène).

La progestérone et les progestatifs peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, des modifications de l'appétit et du poids, une rétention hydrique, un œdème, un acné, un chloasma (mélasma), des éruptions cutanées allergiques, une urticaire, une dépression, des mastalgies, des altérations de la libido, une chute de cheveux, un hirsutisme, de la fatigue, une somnolence ou une insomnie, de la fièvre, des maux de tête, des symptômes de type syndrome prémenstruel, des saignements irréguliers. Des altérations du profil lipidique peuvent survenir ainsi que, rarement, des altérations des tests fonctionnels hépatiques et un ictère.

### 2.2.2.3.2. Avis expert

Notre avis diffère de celui du groupe bibliographique.

Une des causes les plus fréquentes de mauvaise compliance au THM est la tolérance à la progestérone et/ou aux progestatifs.

La progestérone micronisée a un effet plus sélectif sur les récepteurs à la progestérone et engendre moins d'interactions avec les récepteurs androgéniques et minéralocorticoïdes comparés aux autres progestatifs.

Certains effets indésirables de type androgéniques comme de l'acné ou de l'excès de pilosité peuvent être associés à des progestatifs dérivés de la testostérone comme la noréthistérone ou le lévonorgestrel dus à la stimulation des récepteurs aux androgènes.

De nombreuses études récentes confirment que l'utilisation de progestérone micronisée minimise les impacts métaboliques comparativement aux autres types de progestatifs.

La dydrogestérone est un progestatif synthétique avec un profil métabolique neutre avec moins d'effets sur le tissu mammaire et associé à un moindre risque thrombotique.

Les changements d'humeur et les effets similaires à un syndrome prémenstruel résultent de la stimulation des récepteurs à la progestérone du système nerveux central.

D'autres effets secondaires comme de la rétention d'eau peuvent être liés à la stimulation de récepteurs à l'aldostérone et de l'axe rénine-angiotensine.

La drospirénone, un analogue de l'aldostérone, a des propriétés anti androgéniques et anti minéralocorticoïdes. Elle est utilisée dans certaines combinaisons de THM avec un estrogène.

Un saignement persistant après 4 à 6 mois de traitement avec un THM nécessite une investigation par un ultrason intravaginal évaluant la cavité utérine et l'épaisseur endométriale. Une biopsie ainsi qu'une hystérocopie peuvent compléter la prise en charge.

Une revue de la Cochrane a démontré qu'un THM à base d'estrogènes seuls engendrait un risque d'hyperplasie endométriale lié à la dose et à la durée de l'exposition aux estrogènes seuls et cela après un à trois ans de prise.



## 2.2.2.4. Quelles sont les indications d'instauration d'un THM chez les femmes avec ou sans symptômes ?

### 2.2.2.4.1. Groupe bibliographique

Les guides de pratique s'accordent sur le fait qu'un THM peut être recommandée aux femmes présentant des symptômes vasomoteurs ou des symptômes d'atrophie vulvovaginale qui impactent leur qualité de vie.

Mais l'effet du THM sur d'autres symptômes, plus complexes, qui sont aussi liés à la ménopause est moins clair. Ces symptômes - qui comprennent l'humeur dépressive, les problèmes de sommeil, le « brouillard mental », les troubles de la fonction sexuelle, le burnout, etc. - peuvent être multifactoriels et dépendants de facteurs hormonaux, psychologiques, sociaux et sociétaux. Bien que certains essais montrent une amélioration de ces symptômes avec le THM, ils sont moins bien étudiés et l'effet du THM semble également plus limité, voire absent. Le rapport risque/bénéfice est moins clair.

### 2.2.2.4.2. Avis expert

Nous sommes d'accord avec l'analyse du groupe bibliographique sur l'efficacité du THM mais pas sur les réserves émises quant à l'aide de celui-ci sur les symptômes liés au ressenti psychologique.

La prescription d'un THM avant l'âge de 60 ans a un profil risque - bénéfice favorable.

Nous avons récemment adapté les recommandations de la société belge de ménopause en incluant le « brain fog » ainsi que les troubles cognitifs et la diminution de la performance au travail parmi les troubles liés à la ménopause.

Une étude publiée dans *Maturitas* (Rozenberg 2019) a eu pour objectif d'analyser les habitudes de prescription des médecins en termes d'initiation et de maintenance du THM, en fonction de l'âge de la patiente et des indications. Deux questionnaires concernant des situations cliniques ont été envoyés aux gynécologues belges, choisis par randomisation. Le premier concernait l'instauration du traitement chez une femme de 52 ans ou de 62 ans souffrant de symptômes vasomoteurs sévères ou d'ostéoporose, sans antécédents particuliers. Le second avait trait à la maintenance du THM ou au passage vers un autre traitement chez une femme de 62 ans présentant une résurgence des symptômes vasomoteurs à l'arrêt du THM ou souffrant d'ostéoporose. Le nombre des gynécologues participants a été de 222 et celui des questionnaires analysés de 443.

Les résultats indiquent que 84 % des gynécologues initient un THM chez une femme de 52 ans avec symptômes vasomoteurs, alors que seulement 32 % le font chez une femme de 52 ans avec ostéoporose. Le pourcentage de gynécologues qui prescrivent un THM chez une femme de 62 ans avec symptômes vasomoteurs est de 51 %, alors qu'il n'est que de 14 % lorsqu'il s'agit d'une femme de 62 ans avec ostéoporose. Dans cette situation, les gynécologues font appel à d'autres traitements, plus spécifiques de l'ostéoporose. En ce qui concerne la maintenance, 87 % poursuivent le THM chez une femme de 62 ans avec symptômes vasomoteurs sévères et 52 % font de même pour une femme de 62 ans avec ostéoporose.

Initié avant l'âge de 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause, le THM est associé à une diminution des maladies coronaires ainsi que de la mortalité cardiovasculaire. (NAMS 2018, Rozenberg 2013)

La décision de commencer un THM, son dosage et sa durée, doit être basée sur une discussion exposant les risques et les bénéfices liés au traitement. Cela doit être placé dans un contexte incluant l'amélioration des symptômes mais aussi l'amélioration de la qualité de vie.



Les bouffées de chaleur sévères à modérées ont un impact sur la qualité de vie de la femme pour une durée variable. Pour ces patientes, le THM est le traitement le plus efficace. Leur qualité de vie est améliorée.

Le sommeil est amélioré car le nombre de bouffées de chaleur est réduit ainsi que le nombre de réveils.

Mais certaines insomnies peuvent être améliorées indépendamment de la présence de bouffées de chaleur.

La progestérone naturelle par voie orale peut avoir un léger effet sédatif (effet agoniste GABA). Elle améliore le temps de latence d'endormissement mais pas la durée du temps de sommeil en post ménopause.

Les femmes ayant connu des périodes de dépression corrélées aux syndromes prémenstruels ou en post partum sont plus susceptibles de rencontrer des phénomènes dépressifs à la ménopause. La prescription d'un THM est préférable en première intention à un antidépresseur.

Les troubles de l'humeur ne sont cependant pas une indication de traitement.

Chez les patientes asymptomatiques, le THM n'améliore pas de manière significative leur qualité de vie.

Le terme « syndrome génito-urinaire » proposé par la North American Menopause Society remplace fréquemment celui de VVA (vulvovaginal atrophy) car il illustre les conséquences gynécologiques et urinaires de la carence en estrogènes.

Un traitement local par estrogénothérapie a démontré son efficacité en améliorant les symptômes liés à l'atrophie vulvo-vaginale, comme la sécheresse des muqueuses et la dyspareunie.

Les estrogènes locaux ont également un effet sur la vessie et l'urètre, améliorant l'incidence des infections urinaires, des urgenteries, de l'instabilité vésicale.

Les femmes vivant des baisses de désir sexuel ou une fatigue importante sont candidates au THM. Néanmoins en cas d'échec, un traitement par testostérone peut être envisagé.

Le dosage des taux sériques d'androgènes n'est pas une corrélation systématique avec la baisse de désir sexuel.

L'ostéoporose est significativement améliorée par la prise d'un THM. Il agit également préventivement pour la perte osseuse.

Le THM pourrait également être envisagé chez les femmes de moins de 60 ans à risque de développer de l'ostéoporose.

Les femmes présentant une ménopause précoce doivent être substituées au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause. Les dosages doivent être adaptés en fonction de la symptomatologie. Des doses plus élevées pourraient être utilisées en cas d'ostéoporose. (De vos 2010)

## 2.2.2.5. Quand et comment passer d'une contraception vers un THM ?

### 2.2.2.5.1. Groupe bibliographique

Pour l'instauration du THM, il recommande de ne pas le démarrer avant confirmation de la phase de postménopause (12 mois d'aménorrhée). Le guide recommande d'instaurer le THM moins de 10 ans après confirmation de la ménopause.

### 2.2.2.5.2. Avis expert

Une contraception doit être assurée jusqu'à la ménopause.



Durant la période de transition ménopausique, l'axe hypothalamo-hypophysaire doit encore être freiné et nécessite donc une composition contenant un progestatif, combiné ou non à un estrogène. Toutefois, une contraception orale de type estroprogestative ne doit plus être utilisée au-delà de 52 ans.

Une contraception estroprogestative durant la transition ménopausique aide à réguler les cycles, diminuer les ménorragies et les dysménorrhées, diminuer le syndrome vasomoteur dû à la baisse de production des estrogènes, améliorer la densité osseuse, prévenir l'hyperplasie endométriale, apporter une protection oncologique (colon, endomètre, ovaire).

Une contraception progestative seule (DIU au lévonorgestrel, implan, POP (progestative only pill)) aidera pour les mêmes indications mais ne protégera pas des bouffées de chaleur ni de la perte osseuse.

Quand stopper la contraception ?

Selon North American Menopause Society (NAMS) : Au-delà de 40 ans, la ménopause est attestée après 12 mois d'aménorrhée.

La Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), la ménopause est présente après 2 ans d'aménorrhée entre 40 à 50 ans. Par contre, un an d'aménorrhée suffit au-delà de 50 ans.

Selon la NAMS, 90 % des femmes sont ménopausées à 55 ans.

Si POP, implan, DIU-LNG : si FSH > 30UI/L : poursuite 1 an puis stop.

si FSH < 30 UI/L : poursuite 1 an puis recontrôle FSH.

Si utilisation Contraception estroprogestative : FSH impactée... Selon FSRH : switch vers méthode alternative à 50 ans (POP, DIU en cuivre,..).

Si switch vers méthode non-hormonale et pas de règles après 6 semaines, dosage de FSH à deux reprises. Si FSH > 30 UI/L les deux fois à 1-2 mois intervalle, stop contraception.

Si COC : Dosage FSH à la fin de la semaine placebo de 7 jours, à 2 reprises (6-8 semaines). Si FSH > 30 UI/L à chaque fois : STOP COC.

La femme est plus âgée et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être pris en compte.

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

### 2.2.2.6.1. Groupe bibliographique

Avant d'instaurer le traitement, les femmes doivent être informées que les symptômes vasomoteurs sont susceptibles de réapparaître après l'arrêt du THM. Le cas échéant, il est possible de redémarrer le traitement hormonal de la ménopause.

### 2.2.2.6.2. Avis expert

La dose utilisée et la durée du traitement doivent être décidés selon la sévérité des symptômes de la patiente ainsi que sa réponse au traitement. Aucune limite de durée arbitraire ne doit être imposée concernant le dosage et la durée du traitement.

Il s'agit d'une prise en charge individualisée.

Une méta-analyse de collaborative group on hormonal factors in breast cancer a publié dans le Lancet en 2019 un lien entre la durée de prise d'un THM et le risque de cancer du sein. Y est démontré un risque absolu et non relatif plus élevé avec les schémas continus comparé aux schémas séquentiels.

Peu d'études sont disponibles concernant la durée d'administration du THM au-delà de 65 ans.

Mais les cliniciens sont de plus en plus confrontés à cette situation parmi leur patientèle.



L'American College of Obstetricians and Gynecologists se positionne contre un arrêt systématique du THM à 65 ans.

Selon la NAMS (North American Menopause Society), 42 % des bouffées de chaleur sévères à modérées persistent au-delà de 65 ans.

### 2.2.3. Conclusion de l'expert

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

Chez les femmes de moins de 60 ans et ayant moins de 10 ans depuis l'installation de leur ménopause, sans contre-indication, le rapport risque/bénéfice est favorable à l'instauration d'un THM dans le cadre de bouffées de chaleur invalidantes ou dans la prévention de la perte osseuse ou ostéoporose.<sup>3</sup>

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

Une réévaluation annuelle ou biannuelle est recommandée.

## 2.3. Conclusion du jury

### 2.3.1. Quels sont les différents schémas de traitement pharmacologique ?

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

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

La figure 8 donne un aperçu des différents schémas.

---

<sup>3</sup> Remarque du jury : Le jury tire l'attention sur le fait que cette conclusion de l'expert sur la 'prévention de la perte osseuse ou ostéoporose' diffère de la sienne sous le point 3.3.1.: S'il y a absence de symptômes vasomoteurs, la prévention ou la prise en charge de l'ostéoporose n'est pas une indication de traitement hormonal substitutif sauf chez les femmes à haut risque d'ostéoporose.



Figure 8. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu)

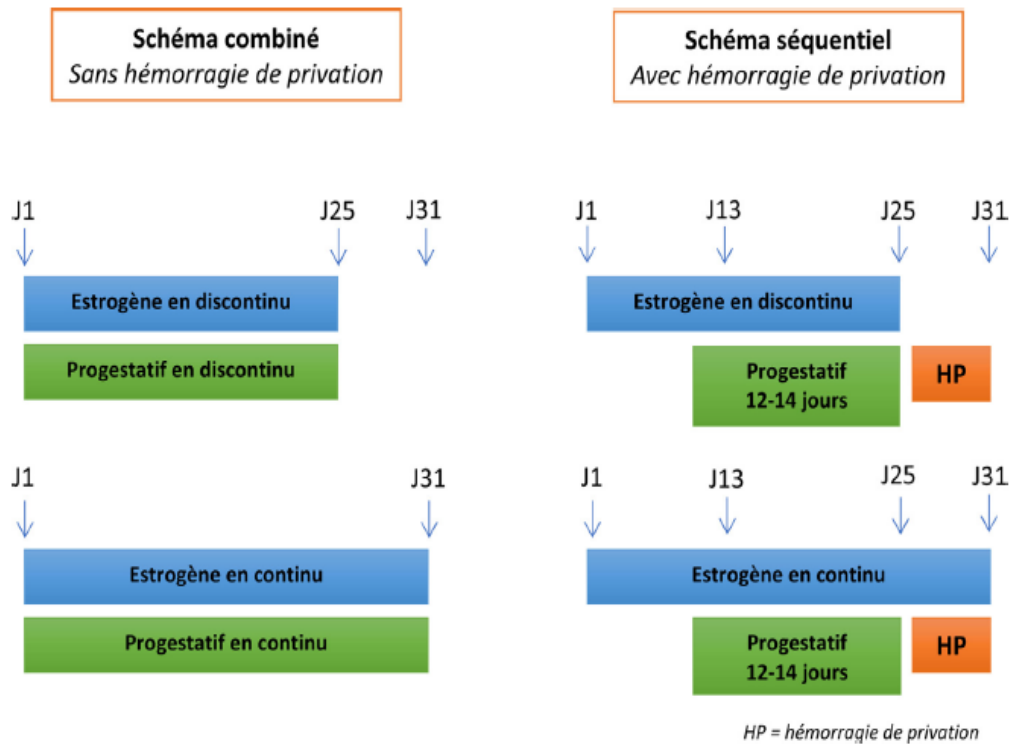


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

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

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

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



Tableau 17. Schéma de traitement (Brood-van Zanten 2020)

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



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

Les formes d'administration disponibles sont les suivantes :

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

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

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

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

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

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

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

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

La DHEA par voie locale a été reconnue comme efficace dans le syndrome génito-urinaire lié à la ménopause. Il est recommandé de prendre de la prastérone quotidiennement. Toutefois, pour





améliorer l'observance thérapeutique, il y est fait recours moins souvent dans la pratique, et la fréquence est ajustée en fonction des besoins de la patiente.

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

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

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

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

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

### 2.3.3. Quels sont leurs effets indésirables ?

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans ce contexte, la dose dépend de la symptomatologie.

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

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

Le jury estime donc qu'avant de démarrer un THM, chaque situation doit être évaluée individuellement en pesant le pour et le contre et en se concentrant non seulement sur les



symptômes, mais aussi sur la qualité de vie globale. D'autres options thérapeutiques telles que les adaptations du style de vie (régime alimentaire, mouvement, arrêt tabagique...), la psychothérapie/TCC, l'hypnose et d'autres options médicamenteuses doivent également être envisagées dans ce cadre. Le processus de prise de décision partagée (*shared decision making*) est important pour répondre à la situation individuelle de la femme ainsi que pour promouvoir l'observance thérapeutique. (*Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2.3.7. Conclusion

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

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



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

Une réévaluation annuelle est recommandée.



## Partie 3. Impact du THM sur le système locomoteur

### Questions pour le jury :

Comment le THM affecte-t-il le système locomoteur (ostéoporose, troubles musculaires, arthralgie, ...)?

- a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
- b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque





## 3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### Effets musculo-squelettiques

NHG 2022 ne fournit ni recommandations ni commentaires spécifiques concernant les effets/risques musculo-squelettiques.

##### Ostéoporose

AWMF 2020, FR 2021 et NICE upd 2019 conviennent toutes que le THM entraîne une réduction significative du risque d'ostéoporose et/ou de fractures associées. L'effet ne dépend ni de la durée d'utilisation (c.-à-d. déjà détectable après < 1 an d'utilisation) ni de l'âge de la patiente au début du traitement. L'effet se maintient durant le traitement, mais s'amenuise une fois que le traitement est arrêté et est susceptible de perdurer plus longtemps si le traitement est pris plus longtemps.

NICE upd 2019 recommande de prodiguer aux femmes des conseils en matière de santé des os, de leur expliquer que le risque de fracture de fragilité dans la population de référence des femmes aux alentours de l'âge de la ménopause est faible et qu'il varie d'une femme à l'autre, et d'aborder ces sujets lors des rendez-vous de contrôle.

Chez les femmes exposées à un risque fracturaire, FR 2021 recommande de proposer un traitement hormonal de la ménopause dès le début de la ménopause, en traitement de première intention pour prévenir l'ostéoporose (Grade A). Le seuil proposé pour l'intervention est un score T (vertébral ou fémoral) inférieur à -2. Les autres facteurs de risque clinique de fracture et le rapport bénéfice/risque individuel du THM doivent être pris en compte (Grade C).

FR 2021 indique que, compte tenu de la variabilité inter-individuelle de la réponse osseuse aux estrogènes, il n'est pas possible de recommander une seule dose standard pour la prévention de la perte osseuse chez toutes les femmes (Grade B), ce qui justifie une évaluation individuelle de l'effet osseux d'un THM prescrit pour la prévention de l'ostéoporose (avis d'expert/expert opinion).

##### Suivi de l'effet osseux (FR 2021)

- La gestion du THM dans la pratique implique d'évaluer son efficacité dans ses deux principales indications (syndrome climatérique et prévention de l'ostéoporose).
- En pratique, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander un dosage systématique de l'estradiolémie pour le suivi de l'efficacité osseuse du THM (Grade B).
- Il est suggéré que les femmes qui prennent un THM pour la prévention de l'ostéoporose fassent à nouveau mesurer leur DMO lombaire et fémorale (sur le même système de mesure de DEXA) après 2 ans de THM (avis d'expert/expert opinion).
- Chez les femmes qui prennent un THM pour prévenir l'ostéoporose, le dosage d'un marqueur du remodelage osseux (CTX plasmatique) peut être suggéré (avis d'expert/expert opinion) :
  - en cas de difficulté à interpréter la variation densitométrique entre deux examens
  - pour évaluer à un stade plus précoce l'effet osseux du THM dans des cas particuliers (patientes à risque fracturaire majoré, doute sur l'observance du THM, doses d'estrogènes a priori insuffisantes, etc.).
- En pratique, il n'existe aujourd'hui aucun consensus concernant la définition d'une réponse osseuse au THM sur la base du dosage de marqueurs du remodelage osseux. Des critères peuvent être identifiés sur la base de ce qui a été proposé pour les bisphosphonates (avis d'expert/expert opinion, voir les recommandations complètes de FR 2021 pour de plus amples détails).



Lorsqu'un THM est prescrit pour prévenir le risque de fracture chez une femme à risque accru, FR 2021 suggère aussi une mesure de la DMO à l'arrêt du THM, en vue d'une prise en charge adaptée (relais possible par un autre traitement de l'ostéoporose et/ou mesures hygiéno-diététiques) (avis d'expert/expert opinion).

AWMF 2020 précise que la durée d'un traitement spécifique de l'ostéoporose dépend principalement du risque fracturaire estimé et que, dans la plupart des cas, elle est d'au moins 3-4 ans. Le guide mentionne que le suivi clinique est essentiel, car l'observance du traitement est un problème majeur. D'après les études actuelles, plus d'une patiente sur deux arrête son traitement dans un délai de 1-2 ans.

Selon FR 2021, la question de la durée optimale du THM pour la prévention de l'ostéoporose reste sous-tendue par l'augmentation du risque de cancer de sein et doit également prendre en compte la disponibilité d'autres traitements de l'ostéoporose. Les auteurs suggèrent ce qui suit :

« Le THM doit être avant tout envisagé comme une 1<sup>re</sup> étape d'une stratégie de prévention à long terme du risque fracturaire pour les femmes à risque d'ostéoporose en début de ménopause. En effet, si le risque fracturaire à cet âge reste modéré, il ne fera que se majorer avec l'âge justifiant de privilégier plus tard les traitements de l'ostéoporose (raloxifène, bisphosphonates, dénosumab, téraparatide) qui ont avant tout démontré leur efficacité chez les femmes à haut risque de fracture et à distance de la ménopause. Le rôle du THM est ainsi de permettre une véritable prévention primaire du risque fracturaire qui passe plus par la prévention de la perte osseuse et des anomalies micro-architecturales du début de la ménopause que par la réduction d'un risque fracturaire qui reste encore modéré chez les femmes les plus jeunes. »

### **Masse musculaire**

Le NICE recommande d'expliquer aux femmes qu'il existe des preuves limitées suggérant que le THM peut améliorer la masse et la force musculaires et que la masse et la force musculaires sont maintenues tout au long du traitement, ce qui est important pour les activités de la vie quotidienne.

## 3.1.2. Que disent les études ?

### 3.1.2.1. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo - Fractures

#### **Estrogen only versus placebo: Fractures**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'fractures'. Les auteurs ont trouvé 2 RCT (WHI et ERA) faisant état du risque de fractures.

Les résultats enregistrés à d'autres échéances de l'étude WHI sont repris à l'Annexe 13.4 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### **Fractures**

L'étude WHI a identifié un risque moins élevé de fractures, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). L'étude ERA, de plus petite envergure et de plus courte durée (3,2 ans), a recensé moins de fractures par rapport au placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative.



L'estrogène conjugué équin (CEE) a induit un **risque moins élevé de fractures** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Le CEE a induit un **risque moins élevé** de fractures que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré pendant la **phase post-intervention** après un suivi moyen de 4,3 ans.

#### Fractures de la hanche

Le CEE a induit un **risque moins élevé** de fractures de la hanche que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour les fractures de la hanche chez des femmes ménopausées, telles que mesurées pendant la phase **post-intervention** après un suivi moyen de 3,9 ans.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour les fractures de la hanche chez des femmes ménopausées, telles que mesurées après un suivi **cumulé** moyen de 19,4 ans.

#### Fractures vertébrales

Le CEE a induit un **risque moins élevé** de fractures vertébrales que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

### 3.1.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques: estrogène + progestatif versus placebo - Fractures

#### **Estrogen + Progestin versus placebo: Fractures**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial; EMS Estrogen plus progestin trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la démence et le trouble cognitif léger. Les auteurs ont trouvé 5 RCT (WHI, HERS, ERA, EPHT, EMS) faisant état du risque de fractures. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse mesurant le total de fractures pendant ou à la fin de la période d'intervention. Les études couvraient des périodes de déclaration de 2 à 5,6 ans et la taille d'échantillon était très variable. Les résultats enregistrés à d'autres échéances de l'étude WHI et pour d'autres critères d'évaluation que ceux présentés ici sont repris à l'Annexe 13.14 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### Phase d'intervention

L'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque moins élevé de fractures** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention**. (*GRADE B*)

L'association CEE+AMP a induit un **risque moins élevé de fractures de la hanche** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)





### Phase post-intervention (total de fractures et fractures de la hanche)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le **total de fractures** et les **fractures de la hanche** chez des femmes ménopausées, tels que mesurés après un **suivi post-intervention** moyen de **2,4 ans**.

### Suivi cumulé (fractures de la hanche)

L'association CEE+AMP a induit un **risque moins élevé** de fractures de la hanche que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un **suivi cumulé de 13,2 ans**.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour les fractures de la hanche chez des femmes ménopausées, telles que mesurées après un **suivi cumulé moyen de 19,4 ans**.

## 3.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Ces informations se trouvent à la question 2 ([2.1.3.](#)).

## 3.2. Avis de l'expert (Joris 2024) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

### 3.2.1. Introduction

Nous examinerons l'incidence du THM sur les **effets musculosquelettiques** et répondrons aux questions qui ont été posées.

- Comment le THM affecte-t-il les effets musculosquelettiques ?
  - Nous commenterons la revue de la littérature réalisée par le groupe bibliographique.
- Nous passerons en revue les sous-titres suivants :
  - **Ostéoporose, sarcopénie, arthralgie.**
- Lorsque cela est indiqué, nous ferons des commentaires sur les différents schémas de THM (type d'estrogène, traitement estrogénique seul, traitement par estrogène-progestatif), la voie d'administration de l'estrogène (orale, transdermique), le type de progestatif, tibolone, TSEC (combinaison d'estrogènes et de SERM [estrogènes conjugués + bazédoxifène]).
- De plus, nous préciserons, puisque la question a été posée, si ces effets peuvent différer :
  - Chez les femmes présentant ou non des symptômes vasomoteurs (SVM).
  - Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque musculosquelettiques.
- Enfin, nous commenterons l'effet osseux du THM chez les femmes en ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans) ou ayant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (avant l'âge de 40 ans).

### 3.2.2. Ostéoporose

#### 3.2.2.1. Le groupe bibliographique

Le groupe bibliographique a conclu qu'il existe une diminution significative du risque d'ostéoporose lors de l'utilisation du THM, indépendamment de l'âge ou de la durée de l'utilisation du THM et de l'âge au début du traitement, qu'il s'agisse d'une estrogénothérapie ou d'un traitement par



estrogène-progestatif, de la tibolone ou encore de TSEC, et que cet effet se maintient pendant la thérapie, mais s'arrête une fois que le THM est arrêté. (Recommandation forte, niveau de preuve élevé)

### 3.2.2.2. Commentaire

Nous sommes d'accord avec cette affirmation, bien que certaines données, mais pas toutes, suggèrent un effet bénéfique durable persistant après l'arrêt de la thérapie. Dans les deux essais WHI, ~50 fractures pour 10.000 personnes-années (~7 fractures de la hanche et ~6 fractures vertébrales) ont été évitées en utilisant le THM (Cauley 2003). (Recommandation forte, niveau de preuve élevé) Il n'est pas surprenant que cet effet n'ait été apparent que pour les fractures de la hanche chez les femmes âgées.

Néanmoins, le THM n'est pas recommandé uniquement pour le traitement des femmes âgées (plus de 65-70 ans) souffrant d'ostéoporose, car ces femmes peuvent présenter un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de cancer du sein, et que d'autres médicaments contre l'ostéoporose sont disponibles pour les femmes appartenant à ces catégories d'âge. (Recommandation forte, niveau de preuve élevé)

Les doses d'estrogène nécessaires pour prévenir ou traiter l'ostéoporose sont un autre sujet de discussion. Les doses utilisées lors des essais WHI étaient plus élevées que celles utilisées à l'heure actuelle. Il n'est pas prouvé qu'une faible dose d'estrogènes offre la même protection contre les fractures que les doses standards ou élevées, car aucun ECR de grande envergure n'a été réalisé avec de faibles doses d'estrogènes. Les preuves de l'utilité d'une faible dose proviennent d'études de densitométrie et d'études sur les marqueurs osseux biologiques, qui sont donc des critères de substitution.

### 3.2.2.3. Chez les femmes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose ?

Nous sommes d'accord avec le groupe bibliographique pour dire que le THM est indiqué chez les femmes souffrant d'ostéopénie ou d'ostéoporose sévère (sur la base de la densité minérale osseuse) ou présentant des facteurs de risque cliniques d'ostéoporose, au moment où elles ont entre 50 et 60 ans, ou dans les 10 ans suivant la ménopause, et ce, d'autant plus lorsque ces femmes souffrent également de symptômes vasomoteurs (SVM). (Recommandation forte, niveau de preuve élevé) Néanmoins, nous soulignons le fait que dans les essais WHI combinés, par rapport au placebo, le THM a également réduit le risque de fracture chez les patients non ostéoporotiques et indépendamment de la probabilité FRAX et des antécédents de chutes chez les femmes post-ménopausées (Lorentzon 2022).

### 3.2.2.4. Dépistage de la densité minérale osseuse

Comme le mentionnent différentes lignes directrices, le dépistage de l'ostéoporose à l'aide de la densité minérale osseuse (DMO) et de la stratégie de risque semble utile. Nous sommes d'accord avec ces recommandations et mentionnons également les recommandations du Belgian Bone Club (BBC), qui sont basées sur les votes des membres du BBC ayant complété l'évaluation (N=36) (Sanchez-Rodriguez 2020) :

1. L'identification de facteurs de risque pourrait être considérée comme une stratégie de dépistage de l'ostéoporose ; les femmes post-ménopausées présentant  $\geq 1$  facteur de risque majeur ou  $\geq 2$  facteurs de risque additionnels doivent faire l'objet d'une évaluation formelle du risque de fracture. (Strong do 29 experts/33 - weak do 3/33)



2. Le premier dépistage de l'ostéoporose, basé sur des facteurs de risque cliniques, pourrait être effectué à l'âge de 50 ans ou à l'âge de la ménopause si elle survient plus tôt (strong do 20/34 - weak 9/34)
3. Un dépistage opportuniste continu ou un nouveau contrôle formel tous les deux ans pourrait être envisagé (Strong do 15/34 - weak do 13)

### 3.2.2.5. Population particulière : Le THM chez les femmes en ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans) ou ayant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (avant l'âge de 40 ans)

Ces femmes sont confrontées à de nombreuses années de carence en estrogènes et à leurs conséquences, à savoir la perte osseuse (Gallagher 2007). Par conséquent, elles présentent un risque beaucoup plus élevé d'ostéoporose. La plupart des lignes directrices des sociétés scientifiques recommandent de traiter ces femmes par THM jusqu'à l'âge de 52 ans au moins. (Recommandation faible, faible niveau de preuve) (ESHRE, NAMS, EMAS, IMS, Yeganeh 2019). Cartwright et al. (2016) ont mené un ECR sur des patientes atteintes d'IOP et ont observé que le THM était meilleur que la contraception estroprogestative (COP) en ce qui concerne l'augmentation de la densité osseuse au niveau de la colonne lombaire chez ces patientes, mais aussi que l'un ou l'autre traitement était clairement préférable à l'absence de traitement (Cartwright 2016).

## 3.2.3. Sarcopénie

### 3.2.3.1. Le groupe bibliographique

Le groupe bibliographique a conclu qu'il existe des preuves limitées suggérant que le THM peut améliorer la masse et la force musculaires.

### 3.2.3.2. Commentaire

Nous sommes d'accord avec le groupe bibliographique pour dire que, bien que de nombreuses études fassent état d'une réduction de la masse musculaire après la ménopause et d'un effet possible/probable des estrogènes sur la masse musculaire, les données actuelles concernant l'efficacité du THM sur le maintien de la masse musculaire ne sont pas cohérentes.

## 3.2.4. Arthralgie

### 3.2.4.1. Le groupe bibliographique

Le groupe bibliographique n'a pas commenté l'effet de la ménopause et du THM sur l'arthralgie.

### 3.2.4.2. Commentaire

Les femmes se plaignent souvent de douleurs articulaires pendant la périménopause et la postménopause (Dugan 2006). Cette situation est très exacerbée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, qui sont traitées avec des inhibiteurs de l'aromatase (IA) et qui présentent des taux sériques d'estrogènes extrêmement bas. Les effets secondaires associés comprennent souvent le



syndrome du canal carpien, ainsi qu'une constellation de symptômes comprenant l'arthralgie, la raideur articulaire et/ou la douleur osseuse, qui ont été décrits comme les symptômes musculosquelettiques induits par les inhibiteurs de l'aromatase (Spagnolo 2016, Crew 2007). Ces symptômes peuvent être si graves que 10 à 20 % des femmes interrompent leur traitement par IA (Spagnolo 2016, Crew 2007, Presant 2007).

Dans les essais WHI, les femmes souffrant de douleurs ou de raideurs articulaires au départ étaient plus susceptibles d'être soulagées par un traitement combiné estroprogestatif ou par des estrogènes non opposés que par un placebo (Barnabei 2005, Chlebowski 2013). Par exemple, après 1 an d'estrogénothérapie, la fréquence des douleurs articulaires était significativement plus faible dans le groupe estrogènes seuls que dans le groupe placebo (76,3 % versus 79,2 %,  $P = 0,001$ ), de même que l'intensité des douleurs articulaires, et la différence de douleur entre les groupes de randomisation s'est maintenue au cours de l'année 3. Cependant, la fréquence des gonflements articulaires était plus élevée dans le groupe estrogènes seuls (42,1 % versus 39,7 %,  $P = 0,02$ ) (Chlebowski 2018).

### 3.2.5. Conclusions générales

- Le THM est recommandé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes en ménopause précoce (< 45 ans) et certainement pour les patientes atteintes d'IOP. (Recommandation forte, niveau de preuve modéré)
- Le THM est recommandé chez les femmes à moins de 10 ans de la ménopause ou âgées de moins de 60 ans qui souffrent d'ostéoporose (sur la base de la DMO) ou en cas d'ostéopénie et en l'absence de contre-indication au THM. (Recommandation forte, niveau de preuve élevé)
- Le THM n'est pas recommandé chez les femmes âgées pour le traitement de l'ostéoporose (après 65 ans). (Recommandation forte, niveau de preuve élevé)
- L'identification des facteurs de risque doit se faire chez les femmes postménopausées, et le dépistage de la DMO doit être proposé aux femmes présentant un risque d'ostéoporose.
- Le THM peut aider les femmes souffrant d'arthralgie. (Recommandation faible, niveau de preuve modéré)
- Les données sont insuffisantes pour recommander le THM dans le traitement de la sarcopénie.

## 3.3. Conclusion du jury

### 3.3.1. Ostéoporose

Le jury se joint aux constatations et recommandations suivantes :

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

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

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



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

Le jury conclut que

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

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

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

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

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

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

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

- Fracture low impact non oncologique de la colonne ;
- Antécédents de fracture low impact périphérique à l'exclusion d'une fracture au niveau des doigts, des orteils, du crâne, de la face ou de la colonne vertébrale cervicale ;
- Patients présentant une corticothérapie prescrite de plus de 3 mois consécutive à un équivalent de >75 mg prednisolone/jour ;
- Patients oncologiques sous thérapie anti-hormonale ou en ménopause à la suite d'une thérapie oncologique ;
- Patients atteints au moins d'une des affections à risque suivantes :

1° arthrite rhumatoïde ;

2° hyperthyroïdie évolutive non traitée ;

3° hyperprolactinémie ;

4° hypogonadisme de longue durée (y compris orchidectomie thérapeutique ou traitement de longue durée par " gonadotrophine-releasing-hormone" (GnRH) analogue) ;

5° hypercalciurie rénale ;

6° hyperparathyroïdie primaire ;

7° osteogenesis imperfecta ;

8° Maladie/Syndrome de Cushing ;

9° anorexia nervosa avec Body mass Index <19kg/m<sup>2</sup>;

10° ménopause précoce "45 ans"

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



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

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

Il est recommandé d'utiliser du calcium et de la vitamine D<sup>4</sup> et de pratiquer une activité physique de type cardiovasculaire et de renforcement musculaire régulière bien avant la ménopause. Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose, le jury estime qu'il faut insister sur l'augmentation de l'activité sportive à cette période de la vie.

### 3.3.2. Sarcopénie

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

### 3.3.3. Arthralgies

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

---

<sup>4</sup> Le jury se réfère à la réunion de consensus du 28 mai 2015 : L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D. Le rapport du jury est disponible [ici](#). (1.1.2.3. Question 6 : Quelles sont les doses de suppléments de vitamine D à recommander pour la prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité ? Et 1.2.1. Question 7 : Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément à l'administration de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?)



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

### Questions pour le jury :

Comment le THM affecte-t-il les maladies/symptômes neurologiques et psychologiques (tels que la maladie d'Alzheimer, la dépression, le brouillard cérébral, etc.) ?

- a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
- b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque





## 4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

NHG 2022

Aucune recommandation ni aucun commentaire spécifique n'a été formulé en ce qui concerne les effets neurologiques ou psychologiques.

#### **Fonction cognitive, démence et maladie d'Alzheimer**

AWMF 2020 (niveau de preuve LLA, grade de recommandation A, force de consensus +++) et NICE upd 2019 recommandent d'informer les femmes ménopausées du fait qu'on ne sait pas clairement si l'utilisation d'un THM avant l'âge de 65 ans influence le risque de démence. Les données issues des études de faible qualité disponibles révèlent qu'il n'existe pas de preuves solides pour étayer une conclusion concernant un effet protecteur ou négatif du THM.

FR 2021 ne recommande pas d'instaurer un THM dans le seul but de prévenir la maladie d'Alzheimer (Grade C), pas plus que dans le seul but de prévenir le déclin cognitif (Grade B). En ce qui concerne le déclin cognitif, FR 2021 indique par ailleurs que, selon l'étude WIHMS, l'instauration tardive d'un THM est délétère et que l'ajout de médroxyprogestérone l'est encore davantage.

FR 2021 déconseille de prescrire un traitement hormonal de la ménopause aux femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Grade C).

#### **Troubles de l'humeur, anxiété et dépression**

AWMF 2020 ajoute qu'un THM peut être envisagé pour le traitement des troubles de l'humeur si les symptômes psychologiques apparaissent en conséquence de la ménopause ou s'ils s'aggravent en lien avec la ménopause (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle).

NICE upd 2019 recommande d'envisager un THM pour atténuer une humeur dépressive qui se manifeste en conséquence de la ménopause. Une thérapie cognitivo-comportementale peut également être envisagée pour atténuer une humeur dépressive ou une anxiété qui se manifeste en conséquence de la ménopause.

Il y a lieu de s'assurer que les femmes ménopausées et les professionnels de la santé impliqués dans leurs soins comprennent qu'il n'existe pas de preuves claires concernant le recours aux ISRS ou aux IRSN pour soulager l'humeur dépressive chez les femmes ménopausées sans diagnostic de dépression (NICE upd 2019).

AWMF 2020 souligne que les preuves ne sont pas suffisantes pour recommander un THM ou une psychothérapie pour le traitement de la dépression périménopausique. L'indication d'un traitement pharmacologique de la dépression pendant la périménopause doit suivre les recommandations thérapeutiques générales (aucune étude d'efficacité directe pendant la périménopause). AWMF 2020 ajoute qu'il n'existe actuellement pas de preuves décisives d'efficacité différentielle des antidépresseurs en fonction du statut ménopausique (niveau de preuve LLA, grade de recommandation A, force de consensus ++).





## 4.1.2. Que disent les études ?

### 4.1.2.1. Hormonothérapie pour le traitement des symptômes de la ménopause

#### 4.1.2.1.1. Estrogène versus placebo pour le bien-être psychologique global

##### **Estrogen versus placebo for global psychological well-being**

Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)

Including: Wiklund 1993a, Derman 1995, Baerug 1998, Rozenbaum 2002, Speroff 2003, Haines 2003, Gelfand 2003, Yang 2004, Nielsen 2006, Simon 2007, Utian 2009, Bachmann 2010, Demetrio 2011, Pinkerton 2013

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

Les auteurs ont trouvé 14 RCT ayant comparé une certaine forme de traitement estrogénique à un placebo pour améliorer le bien-être psychologique global.

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Estradiol +/- noréthistérone par voie orale ;
- Estradiol + norgestimate par voie orale ;
- dispositif transdermique d'estradiol ;
- spray intranasal d'estradiol +/- progestérone ;
- anneau vaginal d'estradiol + progestatif ;
- CEE + AMP par voie orale ;
- gel transdermique d'estradiol ;
- CEE + bazédoxifène par voie orale.

La majorité des femmes incluses dans les études étaient ménopausées.

8 études ont été jugées de faible qualité méthodologique. 6 études ont été jugées de qualité méthodologique passable.

Les principaux problèmes méthodologiques tenaient aux incertitudes quant au secret de l'attribution.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante du bien-être psychologique global** que le placebo. (*GRADE C*)

#### 4.1.2.1.2. Estrogène versus placebo pour les symptômes dépressifs

##### **Estrogen versus placebo for depressive symptoms**

Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)



Including:

Campbell 1977, Coope 1981, Wiklund 1993a, Derman 1995, Saletu 1995, Bech 1998, Polo-Kantola 1999, Soares 2001, Speroff 2003, Gambacciani 2003, Rudolph 2004, Yang 2004, Onalan 2005, Pefanco 2007, Baksu 2009, Hassa 2010, Demetrio 2011, Polissen 2013

Additional RCT: Gordon 2018

Une revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements estrogéniques et estroprogestatifs administrés par voie orale, transdermique, vaginale ou nasale), des thérapies non hormonales (telles qu'ISRS/IRSN, clonidine, etc.), ou des thérapies disponibles en vente libre (comme les isoflavones ou la Cimicifuga) par rapport à un placebo ou entre elles chez des femmes en péri- ou en postménopause, sans maladies préexistantes, dans le cadre de soins de première ligne.

**Les auteurs ont trouvé 18 RCT ayant comparé une certaine forme de traitement estrogénique à un placebo pour soulager les symptômes dépressifs.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- CEE +/- AMP par voie orale,
- estropipate par voie orale,
- patch transdermique d'estradiol,
- estradiol + noréthistérone ou diénoGEST ou progestérone par voie orale
- gel transdermique d'estradiol,
- anneau vaginal d'estradiol + progestatif.

La majorité des études étaient de faible qualité méthodologique : les principaux problèmes tenaient aux incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante des symptômes dépressifs** que le placebo. (*GRADE B*)

Une RCT complémentaire, menée par Gordon en 2018, a inclus des femmes en péri-ménopause et en postménopause précoce, sans trouble dépressif majeur préexistant, et a évalué l'incidence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs avec l'administration transdermique d'estradiol et de progestérone micronisée par intermittence par rapport à un placebo.

L'étude présentait de graves problèmes méthodologiques qui limitent notre degré de confiance dans ses résultats : le secret de l'attribution était inadéquat (les dispositifs actifs et placebo n'étaient pas identiques), il y avait un taux d'abandon important et inégal (19,8 % dans le groupe placebo et 26,7 % dans le groupe estradiol + progestérone) et il y avait un risque de biais dû au rapport sélectif.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**estrogène** a induit une **incidence plus faible de symptômes dépressifs cliniquement significatifs** que le placebo. (*GRADE C*)

#### 4.1.2.1.3. Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en péri-ménopause

**Estrogen versus placebo for the treatment of depression in perimenopausal women**

Bibliography: Zhang 2023

Including:

Schmidt 2000, De Novaes Soares 2001, Morgan 2005, Kulkarni 2018, Schmidt 2021



Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Zhang en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo chez des femmes atteintes de dépression. Des sous-analyses ont été réalisées pour les études chez des femmes en péri-ménopause et en postménopause.

**Les auteurs ont trouvé 5 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo pour la dépression chez des femmes en péri-ménopause.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Patch transdermique d'estradiol
- Tibolone
- Estrogène conjugué

Dans deux des études, l'estrogène était utilisé en traitement adjuvant aux antidépresseurs (estrogène + antidépresseur versus placebo + antidépresseur).

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés : toutes les études individuelles avaient une très petite taille d'échantillon ( $n < 50$ ) et étaient de courte durée (6-24 semaines).

Chez les **femmes en péri-ménopause atteintes de dépression**, l'**estrogène** a induit une **amélioration plus importante de l'humeur dépressive** que le placebo. (*GRADE C*)

#### 4.1.2.1.4. Estrogène versus placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en postménopause

<b>Estrogen versus placebo for the treatment of depression in postmenopausal women</b>
Bibliography: Zhang 2023
Including: Berlanga 2003, Morrison 2004, Rudolph 2004, Rasgon 2007, Karsidag 2012

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Zhang en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo chez des femmes atteintes de dépression. Des sous-analyses ont été réalisées pour les études chez des femmes en péri-ménopause et en postménopause.

**Les auteurs ont trouvé 5 RCT ayant comparé un traitement estrogénique à un placebo pour la dépression chez des femmes en postménopause.**

Différentes formes d'estrogène et d'association estroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- Patch transdermique d'estradiol
- Tibolone
- Estradiol + diénogest par voie orale
- Estradiol + noréthistérone par voie orale

Dans deux des études, l'estrogène était utilisé en traitement adjuvant aux antidépresseurs (estrogène + antidépresseur vs placebo + antidépresseur).

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés : 3 des études individuelles avaient une très petite taille d'échantillon ( $n < 50$ ) et toutes étaient de courte durée (6-24 semaines). Une étude a été jugée à très haut risque de biais en raison d'un détournement de l'intervention prévue.



Chez les **femmes en postménopause atteintes de dépression**, l'**estrogène** n'a induit **aucune différence** en termes d'**amélioration de l'humeur dépressive** par rapport au placebo. (*GRADE C* (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

## 4.1.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo – Cognition et démence

### 4.1.2.2.1. Incidence de démence et de trouble cognitif léger

#### **Estrogen only versus placebo: dementia and mild cognitive impairment**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen-only trial; WHIMS Estrogen-only trial, WHISCA Estrogen-only trial; WHI Estrogen-only trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la démence et le trouble cognitif léger.

Les résultats pour les critères d'évaluation 'démence probable' et 'trouble cognitif léger' sont issus de l'étude The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) et de l'étude Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA). L'étude WHIMS est une sous-étude de l'étude WHI, limitée aux femmes âgées de 65 à 79 ans à l'inclusion et sans démence probable. L'étude WHISCA, une étude ancillaire de l'étude WHIMS, a débuté 3 ans après le début des études WHI et WHIMS et a évalué les évolutions dans le temps du fonctionnement cognitif spécifique de domaines plus détaillés. Les résultats pour la mortalité liée à la démence sont issus de l'étude WHI.

#### **Démence probable**

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'estrogène équin conjugué (CEE) et le placebo pour la démence probable chez des femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention. (*GRADE B*)

#### **Trouble cognitif léger**

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour le critère d'évaluation 'trouble cognitif léger' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention. (*GRADE B*)

#### **Démence probable ou trouble cognitif léger**

Le CEE a induit un **risque plus élevé** de « démence probable ou de trouble cognitif léger » que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

#### **Mortalité liée à la démence**

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour le critère d'évaluation 'mortalité liée à la démence' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE C*)

Dans la phase **post-intervention**, le CEE a induit un **risque moins élevé** de mortalité liée à la démence que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un suivi médian de 10,8 ans.

Le CEE a induit un **risque moins élevé** de mortalité liée à la démence que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un **suivi cumulé** médian de 17,7 ans.



#### 4.1.2.2.2. Fonction cognitive globale

##### **Estrogen versus placebo: global cognitive function**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen-only trial; WHISCA Estrogen-only trial; WHIMSY Estrogen-only trial; ULTRA Estrogen-only trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la fonction cognitive globale.

Quatre RCT (WHIMS, WHISCA, WHIMSY, ULTRA) ont mesuré la fonction cognitive globale à l'aide du mini-examen de l'état mental (Modified Mini-Mental State, 3MSE) ou de la version modifiée de l'entretien téléphonique d'évaluation du statut cognitif (Telephone Interview for Cognitive Status-modified, TICS-m). L'hétérogénéité du timing a empêché la méta-analyse.

L'étude ULTRA n'a pas trouvé de différence lorsqu'elle a déterminé si l'effet du traitement variait en fonction du score cognitif global de la participante à l'inclusion. Pour les détails, voir l'Annexe 13.3.2 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

Le CEE a induit des **déficits cognitifs plus importants** que le placebo chez des femmes ménopausées, tels que mesurés **à la fin de la phase d'intervention**. (*GRADE B*)

**Dans la phase post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la fonction cognitive globale chez des femmes ménopausées.

#### 4.1.2.2.3. Autres mesures cognitives

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a trouvé 4 RCT (WHISCA, WHIMSY, UTRA, ELITE-Cog) ayant évalué d'autres mesures du fonctionnement cognitif (p. ex. capacité spatiale, connaissance verbale, mémoire de travail, etc.). Les résultats sont repris à l'Annexe 13.3.3 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)). L'hétérogénéité des mesures de critères d'évaluation a empêché la méta-analyse. Aucune différence n'a été trouvée pour la majorité des critères d'évaluation.

#### 4.1.2.3. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo – Cognition et démence

##### 4.1.2.3.1. Incidence de démence et de trouble cognitif léger

##### **Estrogen + Progestin versus placebo: dementia and mild cognitive impairment**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHI Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour la démence et le trouble cognitif léger.

Les résultats pour les critères d'évaluation 'démence probable' et 'trouble cognitif léger' sont issus de l'étude The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) et de l'étude Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA). L'étude WHIMS est une sous-étude de l'étude WHI, limitée aux femmes âgées de 65 à 79 ans à l'inclusion et sans démence probable. L'étude WHISCA, une étude ancillaire de l'étude WHIMS, a débuté 3 ans après le début des études WHI et WHIMS et a évalué les évolutions dans le temps du fonctionnement cognitif spécifique de domaines plus détaillés. Les résultats pour la mortalité liée à la démence sont issus de l'étude WHI.



### **Démence probable**

L'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque plus élevé** de démence probable que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention. (GRADE C)

L'étude WHIMS a révélé un risque plus élevé de démence probable. L'étude WHISCA n'a pas relevé de différence par rapport au placebo, mais elle a recensé peu d'événements (5 versus 6).

### **Trouble cognitif léger**

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation 'trouble cognitif léger' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention. (GRADE B)

### **Démence probable ou trouble cognitif léger**

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation 'démence probable ou trouble cognitif léger' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention. (GRADE B)

### **Mortalité liée à la démence**

Il n'y a eu aucun cas de mortalité liée à la démence **à la fin de la phase d'intervention** (suivi médian de 7,2 ans).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la mortalité liée à la démence, telle que mesurée pendant la phase post-intervention (suivi médian de 12,5 ans) ou après un suivi cumulé médian de 17,7 ans.

## 4.1.2.3.2. Fonction cognitive globale

### **Estrogen + Progestin versus placebo: global cognitive function**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHIMSY Estrogen + progestin trial; KEEPS-Cog Estrogen plus progestin trial; KEEPS-MRI)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour la fonction cognitive globale.

Trois études (HERS, KEEPS et WHI) comprenant six essais (HERS, KEEPS-Cog, KEEPS-MRI, WHIMS, WISCA et WHIMSY) ont mesuré la fonction cognitive globale à l'aide d'une version abrégée du mini-examen de l'état mental (Modified Mini-Mental State Examination, 3MS) ou de l'entretien téléphonique d'évaluation du statut cognitif (Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-m). L'essai KEEPS-Cog et l'essai KEEPS-MRI étaient des études ancillaires qui ont recruté des patientes issues de l'essai KEEPS. Les essais WHIMS et WISCA ont déjà été cités auparavant. L'essai WHIMSY est une sous-étude de l'étude WHI, limitée aux femmes âgées de 50 à 55 ans à l'enrôlement. Aucune méta-analyse n'a été réalisée. L'essai HERS a utilisé un schéma de traitement similaire à celui utilisé dans les études WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la fonction cognitive globale chez des femmes ménopausées, telle que mesurée **à la fin de la phase d'intervention**. (GRADE B)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la fonction cognitive globale chez des femmes ménopausées, telle que mesurée **pendant la phase post-intervention**.



#### 4.1.2.3.2. Autres mesures cognitives

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a trouvé 4 RCT (EMS, HERS, WHISCA, WHIMSY) ayant évalué d'autres mesures du fonctionnement cognitif (p. ex. capacité spatiale, connaissance verbale, mémoire de travail, etc.). Les résultats sont repris à l'Annexe 13.13.3 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)). L'hétérogénéité des mesures de critères d'évaluation a empêché la méta-analyse. Aucune différence n'a été trouvée pour la majorité des critères d'évaluation.

#### 4.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Ces informations se trouvent à la question 2 ([2.1.3.](#)).

### 4.2. Avis de l'expert (Depypere 2024) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Commentaires sur les données de la revue de la littérature (voir section « 4.1.1. Que disent les guides de pratique ? »)

#### **Fonction cognitive, démence et maladie d'Alzheimer**

1. Introduction : la revue de la littérature et les guides de pratique relatives à la démence reflètent correctement les connaissances en matière de relation entre l'hormonothérapie pendant la ménopause et la démence. Les études relatives à la démence posent cependant des problèmes importants.
  - La principale forme de démence, du moins chez les femmes, est la démence d'Alzheimer (AD: Alzheimer's Disease). Il s'agit d'un état dans lequel les neurones meurent. À terme, il n'y en a plus assez pour atteindre un bon niveau cognitif. Selon les zones du cerveau touchées, cela entraîne différentes pathologies. Sur le plan cognitif, moteur et émotionnel, une personne atteinte d'AD souffre d'un déficit qui la rend à la longue incapable de fonctionner de manière autonome.
  - La démence vasculaire est due à un trouble de la circulation cérébrale. Une hémorragie ou une thrombose au niveau d'un vaisseau sanguin important génère un important tableau clinique. Le plus souvent, on parle alors d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou, en cas de lésions permanentes, d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Des études montrent que les femmes sont nettement plus susceptibles que les hommes de faire une hémorragie ou une thrombose cérébrale (Leening 2014). L'augmentation limitée de la tension artérielle vers la fin de la période reproductive provoque davantage de dommages aux vaisseaux sanguins cérébraux, ce qui entraîne la démence (Gilsanz 2017). Les petits saignements et la formation de thrombus répétés entraînent la perte constante de petits territoires. Et, cela conduit à un léger déclin cognitif et finalement à la démence.
  - Les autres causes de démence sont la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeldt-Jacob et des causes métaboliques et infectieuses.



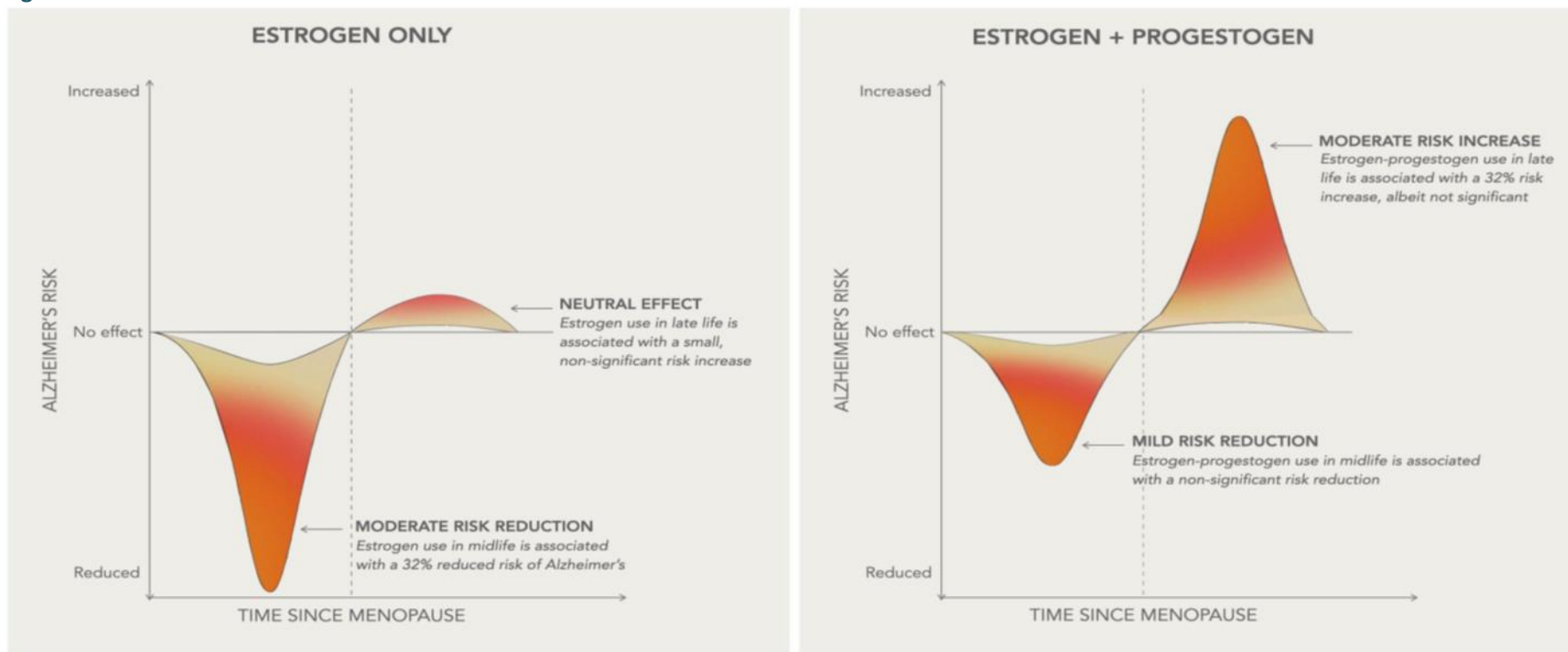


2. Le premier problème au niveau de la littérature, c'est qu'elle ne fait pas de distinction entre les différentes causes de démence et que la plupart des études considèrent la démence comme une seule et même entité, quelle qu'en soit la cause. Deuxièmement, il est difficile d'établir une relation entre l'administration d'un traitement hormonal et la démence, car la ménopause survient vers l'âge de 51 ans et la démence ne se manifeste généralement que 20 ou 30 ans plus tard. Réaliser une étude randomisée sur plus de 10 ans est pratiquement impossible en termes de suivi et assurément en termes de budget. Troisièmement, la majorité des études randomisées (WHIMS (Espeland 2004) a toujours pesé lourd étant donné la taille de l'étude), ont inclus des femmes à un âge avancé. Dans l'étude WHIMS, l'âge moyen à l'inclusion était de 68 ans. Quatrièmement, de nombreuses études, y compris l'étude WHIMS, ont utilisé des estrogènes oraux à dose élevée dosés avec des progestatifs de synthèse aux propriétés androgéniques.
3. Réaliser une étude sur des femmes de plus de 65 ans, c'est réaliser une étude sur des femmes dont l'état vasculaire est déjà compromis. On sait que lorsqu'il y a déjà des plaques athéromateuses au niveau des vaisseaux sanguins, les hormones stimulent la MMP9. Cette protéase rend les plaques instables et augmente donc le risque de thrombose. Il est donc logique qu'une étude telle que l'étude WHIMS augmente le risque de démence (d'origine vasculaire) à court terme. L'étude WHIMS fait partie de l'étude WHI et le suivi à long terme de l'ensemble de la population (suivi sur 18 ans, Manson 2017) montre une réduction de l'incidence de la démence.
4. Depuis quelques années, la scintigraphie à l'amyloïde et tau permet de détecter la précipitation précoce de l'amyloïde et de tau au niveau du cerveau. (Prvulovic 2011). Il s'agit d'une manière de suivre la progression envers la maladie d'Alzheimer. Ce qui est important, c'est que grâce à ces examens une médication AD peut être donnée plus tôt afin de ralentir cette progression vers la démence. Depuis une dizaine d'années déjà, on peut aussi doser les taux des protéines amyloïde et tau qui pénètrent dans la circulation sanguine via le liquide céphalorachidien. Cela permet de surveiller l'état du cerveau par le biais du sang (Ferretti 2018). Une étude récente (Depypere 2022) a montré qu'à partir de ces paramètres sériques, on peut étudier l'influence de l'administration d'hormones sur les protéines amyloïde et tau.
5. L'importance de l'ApoE. Nous fabriquons tous de l'ApoE. Cette lipoprotéine assure le transport des graisses entre les cellules. Il existe différentes variantes de l'ApoE, à savoir E2, E3 et E4. Il a été démontré que les porteurs du gène E4 ont un risque six fois plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer. Chez les homozygotes E4E4, ce risque serait encore plus élevé. À ce jour, aucune étude randomisée n'a déterminé l'influence des hormones du génotype ApoE sur la démence. Pour l'ApoE et les hormones, il n'existe que des études observationnelles. L'étude de Depypere et al, montre que la prise d'hormones chez des femmes en bonne santé, récemment ménopausées et porteuses de l'ApoE4, a un effet bénéfique marqué sur les protéines amyloïde et tau dans le sang.
6. Des études convaincantes montrent que la perturbation du sommeil, due entre autres, aux bouffées de chaleur, provoque une accumulation accrue d'amyloïde, ce qui augmente le risque de démence (Saeed 2017). Il est clairement prouvé que l'administration d'hormones peut restaurer le repos nocturne.



7. L'utilisation d'un graphique permet de bien visualiser l'influence des hormones sur le risque de développer une démence (à partir de 6 études randomisées et de 45 études cas-témoins et observationnelles (Nerattini 2023) :

Figure 9.





8. Conclusion : la prise d'hormones pour prévenir la démence à un âge avancé augmente la probabilité d'événements vasculaires et donc de démence vasculaire. L'administration précoce et à long terme d'hormones pour prévenir la démence semble très prometteuse, mais elle ne peut se faire que dans le cadre d'études. Les femmes porteuses de l'Apo4 présentent un risque réel de développer une démence.

### **Troubles de l'humeur, anxiété et dépression**

La dépression et les troubles anxieux ne constituent pas une indication pour instaurer un traitement hormonal à la ménopause. Par ailleurs, on sait que la dépression est souvent déclenchée par le stress ou des changements importants. Le post-partum est une période type de stress élevé et de chute des taux hormonaux. La période postnatale représente donc une épreuve émotionnelle et physique majeure pour toutes les femmes. La dépression post-partum est donc fréquente. La ménopause et la transition ménopausique constituent également une épreuve majeure au cours de laquelle la stabilité hormonale est déséquilibrée. Cette période est également une période de risque de rechute dans la dépression. Par ailleurs, une étude récente de Securex et d'UGent a montré que le risque de burnout doublait chez les femmes présentant des symptômes ménopausiques (Kiss 2024).

Le traitement conjoint de la dépression ou du burnout (par le psychiatre et/ou le médecin généraliste) à l'aide d'antidépresseurs peut très certainement être concomitant à une prise d'hormones pour rétablir l'équilibre hormonal. Une fois l'équilibre rétabli, les antidépresseurs peuvent souvent être diminués et supprimés plus rapidement. Les estrogènes améliorent rapidement les symptômes de fatigue, la libido, la rigidité, le sommeil, ... et favorisent ainsi la récupération.

## 4.3. Conclusion du jury

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

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

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

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

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

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

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

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



## Partie 5. Impact du THM sur les maladies cardiovasculaires

### Questions pour le jury :

Comment le THM affecte-t-il les maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, thromboembolie veineuse, ...) ?

- a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
- b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque





## 5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

FR 2021 note que la quasi-totalité des études ont été menées avec l'association d'estrogènes conjugués équinés (CEE) par voie orale, avec ou sans acétate de médroxyprogestérone (AMP).

Le risque cardiovasculaire de base des femmes ménopausées varie fortement en fonction des facteurs de risque. Tous les guides de pratique recommandent un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire, afin qu'ils ne constituent pas une contre-indication au THM.

#### **Patientes qui présentent des facteurs de risque**

À la ménopause, FR 2021 recommande une évaluation individuelle du risque cardiovasculaire (grade A). FR 2021 recommande de ne pas débiter un THM après un infarctus du myocarde ou un AVC ischémique (Grade B).

AWMF 2021 indique que les facteurs de risque vasculaire doivent être évalués avant l'instauration d'un THM.

NHG 2022 recommande de décourager le THM en cas de diagnostic antérieur de TEV, avec ou sans thrombophilie (ceci ne s'applique pas aux femmes sous anticoagulation) ou de diagnostic antérieur de maladie cardiovasculaire et elle recommande de discuter des options permettant de réduire le risque individuel, comme le sevrage tabagique, la diminution de la consommation d'alcool, l'augmentation de l'activité physique et la perte de poids. La modération de la consommation d'alcool peut également avoir un effet bénéfique sur le nombre de bouffées de chaleur.

Dans le cas d'un antécédent personnel de TEV, d'obésité ou de thrombophilie biologique (mutation du facteur V de Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine), FR 2021 déconseille l'usage d'estrogènes oraux (Grade A). Dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser de l'estradiol cutané en association avec de la progestérone en fonction du rapport bénéfice/risque individuel du THM (Grade C). Dans le même ordre d'idées, NICE upd 2019 recommande d'envisager un THM transdermique plutôt qu'oral pour les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque accru de TEV, y compris les femmes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, et d'envisager d'adresser les femmes ménopausées à haut risque de TEV (p. ex. forts antécédents familiaux de TEV ou thrombophilie héréditaire) à un hématologue pour une évaluation avant d'envisager un THM.

#### **Instauration du THM**

« Hypothèse de la fenêtre critique » : FR 2021 recommande de débiter le THM dans les 10 années qui suivent la ménopause physiologique (Grade B). AWMF 2020 recommande d'instaurer le THM pour le traitement des symptômes de la ménopause avant l'âge de 60 ans (niveau de preuve 2b, grade de recommandation A, force de consensus ++).

FR 2021 recommande de privilégier l'association d'estradiol et de progestérone cutanés pour limiter le risque d'AVC ischémique imputable au THM (Grade B).

AWMF 2020 et NICE upd 2019 formulent également les recommandations spécifiques d'informer les femmes au sujet de différents risques :

- Concernant le risque cardiovasculaire :
  - Le THM n'augmente pas le risque cardiovasculaire lorsqu'il est démarré avant l'âge de 60 ans et il n'a pas d'effet sur le risque de décéder d'une maladie cardiovasculaire (NICE upd 2019).



- Le TEP n'augmente pas ou n'augmente que légèrement le risque cardiovasculaire et le TE n'augmente ni ne diminue le risque cardiovasculaire (AWMF 2020, niveau de preuve 2b, grade de recommandation A, force de consensus ++).
- Concernant le risque de TEV :
  - Le risque de thromboembolie est majoré avec un THM oral (TE et TEP) et il est plus élevé qu'en cas d'application transdermique (AWMF 2020, niveau de preuve 2a, grade de recommandation A, force de consensus ++ et NICE upd 2019).
  - Le risque associé au THM transdermique administré aux doses thérapeutiques standard n'est pas supérieur au risque de base dans la population concernée (NICE upd 2019).
- Concernant les événements cérébrovasculaires :
  - Le TEP oral est susceptible d'augmenter le risque d'événements cérébrovasculaires ischémiques, mais pas le TE transdermique (AWMF 2020, niveau de preuve 2b, grade de recommandation A, force de consensus ++ et NICE upd 2019).
- Concernant la coronaropathie :
  - Le risque de base de coronaropathie ou d'AVC pour les femmes aux alentours de l'âge de la ménopause varie en fonction de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (NICE upd 2019).
  - Le THM moyennant un TE seul est associé à un risque nul ou réduit de coronaropathie, tandis que le TEP est associé à une augmentation faible ou nulle du risque de coronaropathie (AWMF 2020, NICE upd 2019).
  - Le THM ne convient pas pour la prévention de la coronaropathie (AWMF 2020, niveau de preuve 2b, grade de recommandation A, force de consensus ++).

### **Thromboembolie**

NHG 2022 convient que le TEP et le TE en monothérapie entraînent possiblement un risque majoré de TEV (en particulier avec les estrogènes oraux).

AWMF 2020 signale qu'aucune preuve de risque accru de thromboembolie n'a été trouvée avec les formes transdermiques. FR 2021 (NP2) et NICE upd 2019 indiquent toutes deux que l'estradiol cutané ne semble pas augmenter le risque de TEV dans la population générale.

L'utilisation d'estradiol vaginal dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale ne semble pas augmenter le risque de TEV (FR 2021, NP3). Cet effet n'est pas connu selon NHG 2022.

D'après FR 2021, le risque de TEV semble plus élevé avec les CEE qu'avec le 17 $\beta$ -estradiol (FR 2021, NP2).

Chez les femmes obèses ou ayant un antécédent personnel de TEV, une mutation du facteur V de Leiden ou une mutation G20210A du gène de la prothrombine, le THM moyennant un TE oral augmente le risque de récurrence de TEV (NP1). Le THM moyennant un TE cutané semble avoir un effet neutre sur le risque de récurrence de TEV (NP3) (FR 2021).

### **Événements cérébrovasculaires**

NICE upd 2019 conclut qu'il n'existe pas de preuves claires de préjudice en termes d'AVC chez les femmes ménopausées qui prennent un THM et qui sont âgées de moins de 65 ans à l'arrêt du THM.

NHG 2022 indique que le TEP entraîne possiblement un risque majoré d'AVC, en particulier en cas de schéma combiné continu ; le risque semble moins augmenté avec le schéma combiné séquentiel. Le TE en monothérapie entraîne, lui aussi, possiblement un risque accru d'AVC (TE oral).

Le TE transdermique combiné à la progestérone naturelle ne semble pas être associé au risque d'AVC ischémique. (AWMF 2020 ; FR 2021, NP3).



En pratique, la question se pose de savoir si ce haut risque d'AVC sous THM s'applique aussi aux femmes qui débutent le THM dans les 10 années qui suivent la survenue de la ménopause (AWMF 2020).

### **Coronaropathie**

NICE upd 2019 a conclu qu'il n'existe pas de preuves claires de préjudice en termes de coronaropathie chez les femmes ménopausées qui prennent un THM et qui sont âgées de moins de 65 ans à l'arrêt du THM. Il existait des données limitées indiquant qu'il pourrait y avoir une augmentation significative des cas de coronaropathie chez les utilisatrices actuelles de THM atteintes d'affections préexistantes. Selon NICE upd 2019, ces preuves n'étaient pas suffisamment probantes pour formuler une recommandation négative à l'information.

FR 2021 mentionne qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'IM associée à l'utilisation de CEE, et ce quelle que soit la durée d'utilisation (NP1). Il existe toutefois un risque majoré de premier événement durant la première année d'utilisation (NP2). L'utilisation d'un CEE et d'AMP est également associée à un risque accru de récurrence d'IM durant la première année d'utilisation (NP2). D'après le guide de pratique, le risque d'IM est significativement réduit lorsque le THM est utilisé moins de 10 ans après la ménopause (NP2) et il est susceptible d'être réduit lorsque le THM est utilisé avant l'âge de 60 ans (NP3). AWMF 2020 conclut aussi que les effets sont différents chez les femmes qui ont débuté le THM pendant ou après les 10 années qui suivent la ménopause ainsi que dans les catégories d'âge en dessous ou au-dessus de 60 ans.

Il ne semble pas y avoir de différence entre les voies d'administration du TE sur le risque d'infarctus du myocarde, mais on ne dispose que d'une seule étude randomisée de petite envergure (AWMF 2020 ; FR 2021, NP3).

Il n'y a pas de différence au niveau du risque d'infarctus du myocarde selon le type de TE (FR 2021, NP2).

NHG 2022 indique que le TEP entraîne possiblement un risque majoré de coronaropathie, en particulier en cas de schéma combiné continu ; le risque semble moins augmenté avec le schéma combiné séquentiel.

Le risque d'infarctus du myocarde peut être réduit lorsque le THM est utilisé avant l'âge de 60 ans (AWMF 2020, FR 2021).

### **Tibolone**

Les études avec le tibolone n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde, compte tenu de la faible incidence d'événements (NP2). La tibolone n'est pas associée à un risque majoré de TEV, compte tenu de la très faible incidence de ces événements dans ces deux études (NP2). Cependant, un risque accru d'AVC a été identifié chez des femmes âgées de plus de 60 ans qui recevaient 1,25 mg de tibolone, par rapport au placebo (FR 2021).

### **Différences entre progestatifs**

Progestérone : NHG 2022 ne se prononce pas avec certitude sur le risque de coronaropathie, d'AVC et de TEV. FR 2021 mentionne que le risque de TEV est également influencé par le type de progestatif, le risque n'étant pas augmenté avec la progestérone.

Dydrogestérone : NHG 2022 ne se prononce pas avec certitude sur le risque de coronaropathie, d'AVC et de TEV (bien que les rares recherches disponibles ne semblent pas indiquer de risque accru). FR 2021 mentionne que le risque de TEV est également influencé par le type de progestatif, le risque n'étant pas augmenté avec la dydrogestérone.



Acétate de chlormadinone et acétate de médrogestone : FR 2021 mentionne que le risque de TEV est également influencé par le type de progestatif, le risque n'étant pas augmenté avec l'acétate de chlormadinone et l'acétate de médrogestone (NP2).

Acétate de nomégestrol et promégestone : Le risque de TEV est augmenté avec l'acétate de nomégestrol et le promégestone, même en association avec de l'estradiol cutané, dans la population générale (FR 2021, NP2).

Médroxyprogestérone : NHG 2022 déclare que la médroxyprogestérone est susceptible d'entraîner un risque accru de TEV et, selon AWMF 2020, elle a possiblement un risque particulièrement élevé. NHG 2022 ne se prononce pas avec certitude sur le risque de coronaropathie et d'AVC.

Noréthistérone : Selon NHG 2022, elle peut entraîner un risque accru de coronaropathie et d'AVC.

NHG 2022 n'a pas trouvé d'études sur les effets indésirables graves provoqués par la drospirénone et le lynestrénol.

D'après FR 2021, il n'y a pas de différence au niveau du risque d'infarctus du myocarde selon le type de progestatif associé au TE (NP3). AWMF 2020 mentionne que, à ce jour, les effets des progestatifs n'ont pas été suffisamment testés dans des études interventionnelles randomisées en ce qui concerne le risque de coronaropathie.

Selon NICE upd 2019, les observations pour différents types de progestatifs utilisés dans un THM combiné n'étaient pas concluantes pour ce qui concerne le risque de TEV.

### **DIU hormonal**

NHG 2022 précise qu'on ignore dans quelle mesure l'utilisation d'estradiol en association avec un DIU hormonal en guise de schéma combiné continu augmente le risque de TEV ou de maladies cardiovasculaires.

## 5.1.2. Que disent les études ?

### 5.1.2.1. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo - Maladies cardiovasculaires

#### 5.1.2.1.1. Coronaropathie

<b>Estrogen only versus placebo: coronary heart disease</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la coronaropathie.

Les auteurs ont trouvé 4 RCT (EPAT, PEPI, WHI et ERA) faisant état du risque de coronaropathie. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse sur la base de 3 RCT qui étaient suffisamment similaires pour être combinées. L'étude WHI a contribué à l'estimation combinée à raison de 99 %. L'étude ERA n'a pas été incluse, car seules les femmes exposées à un risque cardiovasculaire élevé étaient éligibles à l'enrôlement. Les résultats pour d'autres critères d'évaluation (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, mortalité par coronaropathie, etc.) issus de l'étude WHI et les résultats enregistrés à d'autres échéances pour les critères d'évaluation présentés ici (WHI) sont repris à l'Annexe 13.2.1 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).



Il n'y a eu **aucune différence** entre l'estrogène conjugué équin (CEE) et le placebo pour :

- la **mortalité par coronaropathie** chez des femmes ménopausées hystérectomisées, telle que mesurée après un suivi médian de 2 à 7,2 ans après l'intervention. (*GRADE B*)
- le **risque global de coronaropathie** chez des femmes ménopausées, tel que mesuré pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 3,9 ans) et jusqu'à 19,4 ans.
- le **risque global de coronaropathie** chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un suivi **cumulé** médian allant jusqu'à 19,4 ans.

Le CEE a induit un **risque plus élevé** de « **tout événement cardiovasculaire** » que le placebo, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

### 5.1.2.1.2. Thromboembolie veineuse

#### Estrogen only versus placebo: venous thromboembolism

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la thromboembolie veineuse.

Les auteurs ont trouvé 3 RCT (WHI, EPAT et ERA) faisant état du risque de thromboembolie veineuse. Les auteurs n'ont pas regroupé les études en raison de l'hétérogénéité au niveau de la durée et des critères d'évaluation entre les études. Seuls les résultats de l'étude WHI sont présentés ici, étant donné la rareté, voire l'absence d'événements dans les deux autres études.

Les résultats enregistrés à d'autres échéances de l'étude WHI pour les critères d'évaluation présentés ici et les résultats des deux autres études sont repris à l'Annexe 13.2.2 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### Thromboembolie veineuse

L'estrogène conjugué équin (CEE) a induit un **risque plus élevé de thromboembolie veineuse** que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la **thromboembolie veineuse** chez des femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi cumulé médian allant jusqu'à 19,4 ans.

#### Thrombose veineuse profonde

Le CEE a induit un **risque plus élevé de thrombose veineuse profonde** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Dans la phase **post-intervention**, le CEE a induit un **risque moins élevé de thrombose veineuse profonde** que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi médian de 3,9 ans.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la **thrombose veineuse profonde** chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un suivi **cumulé** médian de 13,0 ans.

#### Embolie pulmonaire

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'**embolie pulmonaire** chez des femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)





Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'**embolie pulmonaire** chez des femmes ménopausées,

- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 3,9 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 13,0 ans.

### 5.1.2.1.3. Accident vasculaire cérébral (AVC)

<b>Estrogen only versus placebo: stroke</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'AVC'. Les auteurs ont trouvé 3 RCT (WHI, EPAT, ERA). Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison de l'hétérogénéité au niveau de la durée et des critères d'évaluation entre les études. Le groupe bibliographique présente les résultats de l'étude WHI ; les 2 autres RCT n'avaient que peu, voire pas d'événements. Pour les détails, voir l'Annexe 13.2.3 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### Accident vasculaire cérébral (AVC)

Le CEE a induit **un risque plus élevé d'AVC** que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Dans la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour le critère d'évaluation 'AVC' chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi moyen de 3,9 ans.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour le critère d'évaluation 'AVC' chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 19,4 ans.

#### Mortalité par AVC

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour le critère d'évaluation '**mortalité par AVC**' chez des femmes ménopausées,

- tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE C*)
- tel que mesuré après un suivi **cumulé** de 17,7 ans.

### 5.1.2.1.4. Maladie artérielle périphérique

<b>Estrogen only versus placebo: peripheral arterial disease</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la maladie artérielle périphérique. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la **maladie artérielle périphérique** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)



## 5.1.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo - Maladies cardiovasculaires

### 5.1.2.2.1. Coronaropathie

#### Estrogen + Progestin versus placebo: coronary heart disease and all cardiovascular events

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'coronaropathie'.

Les auteurs ont trouvé 6 RCT (EMS, EPHT, PEPI, WHI, WISDOM et ERA) faisant état du risque de coronaropathie. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse sur la base de 3 RCT qui étaient suffisamment similaires pour être combinées. L'étude WHI a contribué à l'estimation combinée à raison de 99 %. L'étude ERA n'a pas été incluse, car seules les femmes exposées à un risque cardiovasculaire élevé étaient éligibles à l'enrôlement. L'étude EMS n'a pas été incluse, car sa définition des événements cardiovasculaires incluait aussi la thrombose veineuse profonde et les événements cérébrovasculaires. L'étude WISDOM n'a pas été incluse, car son suivi n'a duré qu'une année. Les résultats pour d'autres critères d'évaluation (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, etc.) issus de l'étude WHI et les résultats enregistrés à d'autres échéances pour les critères d'évaluation présentés ici (WHI) sont repris à l'Annexe 13.12.1 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### Coronaropathie

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) et le placebo pour la coronaropathie chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée après un suivi moyen de 4 ans. (GRADE B)
- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 2,4 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 19,4 ans.

#### Tout événement cardiovasculaire

Le CEE a induit un **risque plus élevé** de « tout événement cardiovasculaire » que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (GRADE B)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation « tout événement cardiovasculaire » chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi **cumulé** de 13,0 ans.

### 5.1.2.2.2. Thromboembolie veineuse

#### Estrogen plus progestin versus placebo: venous thromboembolism

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, HERS)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour la thromboembolie veineuse.

Les auteurs ont trouvé 5 RCT (WHI, ERA, EMS, EPHT et HERS) faisant état du risque de thromboembolie veineuse. Les auteurs n'ont pas regroupé les études en raison de l'hétérogénéité au niveau de la durée et des critères d'évaluation entre les études. Le groupe bibliographique présente



ici les résultats des études WHI et HERS. Les résultats des trois études de plus petite envergure, pour lesquelles il n'y a que peu, voire pas d'événements, sont repris à l'Annexe 13.12.2 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### Thromboembolie veineuse

L'association CEE+AMP a induit **un risque plus élevé** de **thromboembolie veineuse** que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

À la fin de la phase d'intervention, il y avait un risque plus élevé de thromboembolie veineuse tant dans l'étude WHI que dans l'étude HERS. Après un suivi cumulé de 19,4 ans, les résultats de l'étude WHI étaient à la limite de la non-significativité. Dans l'étude HERS, le risque accru a persisté après un suivi cumulé moyen de 6,8 ans

#### Thrombose veineuse profonde

L'association CEE+AMP a induit **un risque plus élevé** de thrombose veineuse profonde que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi moyen de 2,4 ans.

L'association CEE+AMP a induit un **risque plus élevé** de thrombose veineuse profonde que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi **cumulé** de 13,2 ans.

#### Embolie pulmonaire

L'association CEE+AMP a induit **un risque plus élevé** d'embolie pulmonaire que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour l'embolie pulmonaire chez des femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi moyen de 2,4 ans.

L'association CEE+AMP a induit un **risque plus élevé** d'embolie pulmonaire que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi **cumulé** médian de 13,2 ans.

### 5.1.2.2.3. Accident vasculaire cérébral (AVC)

#### **Estrogen plus progestin versus placebo: stroke**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'AVC'.

Les auteurs ont trouvé 4 RCT (WHI, EMS, EPHT et ERA) faisant état du risque d'AVC. Les auteurs n'ont pas regroupé les études en raison de l'hétérogénéité au niveau de la durée et des critères d'évaluation entre les études. Le groupe bibliographique présente ici les résultats de l'étude WHI. Les résultats des 3 études de plus petite envergure, pour lesquelles il n'y a que peu, voire pas d'événements, et les résultats pour quelques critères d'évaluation supplémentaires sont repris à l'Annexe 13.12.3 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).



### Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'association CEE+AMP a induit **un risque plus élevé** d'AVC que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation 'AVC' chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi moyen de 3,9 ans.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation 'AVC' chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi **cumulé** médian de 13,2 ans. Cependant, après un suivi **cumulé** médian de 19,4 ans, il y a eu **un risque plus élevé** d'AVC par rapport au placebo.

### Mortalité par AVC

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation 'mortalité par AVC' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le critère d'évaluation 'mortalité par AVC' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un suivi cumulé médian de 12,5 ans et 17,7 ans.

## 5.1.2.2.4. Maladie artérielle périphérique

### **Estrogen plus progestin versus placebo: peripheral arterial disease**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour la maladie artérielle périphérique. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI. La maladie artérielle périphérique était définie comme une artériopathie carotidienne incidente, un anévrisme de l'aorte abdominale ou une artériopathie des membres inférieurs.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la **maladie artérielle périphérique** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

## 5.1.2.3. Hormonothérapie non orale

### 5.1.2.3.1. Hormonothérapie non orale versus contrôle : la thromboembolie veineuse

### **Non-oral hormone therapy versus control: venous thromboembolism**

Bibliography: Rovinski 2018 including Scarabin 2003, Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonico 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonico 2010), MILLION 2012 (Sweetland 2012)

La revue systématique avec méta-analyse de Rovinski 2018 a recherché des études (RCT+ études de cohorte + études cas-témoins) ayant évalué la thromboembolie veineuse (TEV) (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde) chez des femmes en postménopause n'ayant pas d'antécédent de TEV utilisant une hormonothérapie (HT) orale ou non orale.



Les auteurs ont trouvé 10 études d'observation et aucune RCT comparant l'hormonothérapie non orale au contrôle (non-utilisatrices de traitement hormonal).

Toutes les études ont évalué le 17 $\beta$ -estradiol transdermique en tant qu'hormonothérapie non orale. Le gel ou le patch n'ont pas été analysés séparément.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats. Le plus important est qu'aucune RCT n'a été trouvée, ce qui réduit la confiance dans les preuves.

**L'hormonothérapie non orale n'a pas** été associée à une différence de risque de **thromboembolie veineuse** par rapport au groupe témoin chez les femmes ménopausées sans antécédent de TEV. (GRADE C)

### 5.1.2.3.2. Hormonothérapie non-orale versus hormonothérapie orale : thromboembolie veineuse

#### **Non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy: venous thromboembolism**

Bibliography: Rovinski 2018 including Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonic 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonic 2010), Laliberte 2011, MILLION 2012 (Sweetland 2012), Dinger 2016, Simon 2016

La revue systématique avec méta-analyse de Rovinski 2018 a recherché des études (RCT + études de cohortes + études cas-témoins) ayant évalué la thromboembolie veineuse (TEV) (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde) chez des femmes en postménopause utilisant une hormonothérapie (HT) orale ou non orale.

Les auteurs ont trouvé 12 études. Ils n'ont trouvé que des études de cohortes et des études cas-témoins pour la comparaison entre hormonothérapie non orale et hormonothérapie orale, n'ayant inclus que des femmes ménopausées qui n'avaient pas de maladies susceptibles d'augmenter le risque d'événements de TEV.

Dans différentes études, les estrogènes ont été utilisés seuls ou en association avec des progestatifs. Différents types de progestatifs ont également été utilisés. Plusieurs études ont inclus des femmes utilisant de l'estradiol micronisé, du valérate d'estradiol ou un estrogène conjugué équin (CEE). Une étude de grande envergure n'a inclus que des utilisatrices de CEE. Aucune analyse séparée n'a été réalisée pour les dispositifs transdermiques ou le gel, et le risque n'a pas été analysé selon la dose.

Quelques problèmes méthodologiques limitent le degré de confiance du groupe bibliographique dans les résultats estimés. Le principal est que les auteurs n'ont trouvé aucune RCT, ce qui réduit le degré de confiance dans les preuves. Une hétérogénéité modérée a été trouvée dans les analyses de groupes hormonothérapie orale versus non orale. Le niveau de preuve a également été revu à la baisse par défaut de caractère direct, car la plupart des études ont inclus en majorité des utilisatrices d'CEE et que la plus vaste des études n'a utilisé qu'un CEE comme comparateur, ce qui réduit l'applicabilité générale de ces résultats. À l'heure actuelle, les CEE ne sont pas utilisés en Belgique ou ne sont pas disponibles sur le marché belge.

Une **hormonothérapie orale** a induit un **risque plus élevé** de **thromboembolie veineuse** qu'une **hormonothérapie non orale** chez des *femmes ménopausées qui n'avaient pas de maladies susceptibles d'augmenter le risque de TEV*. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE))



### 5.1.2.4. Hormonothérapie pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

#### Oral hormone therapy versus placebo: secondary prevention of cardiovascular disease

Boardman 2015

Including:

(EAGAR 2006 (Ouyang 2006); ERA 2000 (Herrington 2000a, Herrington 2000b) ; ESPRIT 2002 (Cherry 2002); HERS I 1998 (Bibbins-Domingo 2005); (Grady 1998); (Grady 2002); (Grady 2000); (Hlatky 2002); (Hulley 1998); (Khan 2003); (Shlipak 2000); (Simon 2001); (Simon 2006b); (Speroff 1998) ; WAVE 2002 (Hsia 2002); Waters 2001; WEST 2001(Kernan 1998); (Viscoli 2005); (Viscoli 2001); WHISP 2006 (Collins 2006); WELL-HART 2003 (Hodis 2003); EVTET 2000 (Høibraaten 2000))

La revue Cochrane réalisée par Boardman en 2015 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 6$  mois ayant comparé une hormonothérapie orale à un placebo ou à l'absence de traitement chez des femmes ménopausées.

Les auteurs ont trouvé 10 études ayant inclus des femmes atteintes de maladies cardiovasculaires établies. La majorité des études ont été menées avec un estrogène conjugué équin (CEE). Boardman 2015 n'a pas appliqué de stratification entre une hormonothérapie à base d'estrogène seul ou d'une association, ce qui constitue une limite de la revue.

ERA 2000, WAVE 2002 et WELL-HART 2003 ont inclus des femmes qui avaient une sténose coronarienne objectivée à l'angiogramme. HERS I 1998 et EAGAR 2006 ont toutes deux inclus des femmes qui avaient subi une procédure de revascularisation (pontage aortocoronarien ou intervention coronarienne percutanée), tandis que les études ESPRIT 2002, WEST 2001 et WHISP 2006 ont inclus des femmes qui avaient précédemment eu un syndrome coronarien aigu ou un accident ischémique transitoire (AIT). HALL 1998 a inclus des femmes précédemment hospitalisées avec angor, et EVTET 2000 a inclus des femmes ayant subi un événement thromboembolique, une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde.

Il y avait des problèmes méthodologiques dans certaines études. Dans l'étude EAGAR 2006, par exemple, il y avait un manque de clarté concernant le biais de sélection, le secret de l'attribution et la mise en aveugle.

Les résultats pour les critères d'évaluation 'infarctus du myocarde non fatal', 'angor' et 'revascularisation' sont repris à l'Annexe 16 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'estrogène équin conjugué (CEE) et le placebo pour la **mortalité toutes causes confondues** chez les femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention. (GRADE B)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'hormonothérapie et le placebo pour

- la prévention secondaire de la **mortalité toutes causes confondues** chez des femmes ménopausées. (GRADE B)
- la prévention secondaire de la **mortalité cardiovasculaire** chez des femmes ménopausées. (GRADE B)
- la prévention secondaire de l'**AVC** chez des femmes ménopausées. (GRADE B)
- la prévention secondaire de la **thromboembolie pulmonaire** chez des femmes ménopausées. (GRADE B)

L'hormonothérapie a induit **plus d'événements de thromboembolie veineuse** que le placebo chez des femmes ménopausées atteintes de maladies cardiovasculaires établies. (GRADE B)



### 5.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Ces informations se trouvent à la question 2 ([2.1.3.](#)).

## 5.2. Avis de l'expert (Rozenberg 2024) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

### 5.2.1. Introduction

Nous examinerons l'incidence du traitement hormonal de la ménopause (THM) sur le risque cardiovasculaire et répondrons aux questions qui ont été posées.

- Quels sont les effets du THM sur les maladies cardiovasculaires ?
  - Nous commenterons la revue de la littérature réalisée par le groupe bibliographique.
- Nous passerons en revue les sous-titres suivants :
  - Maladies coronariennes, accident vasculaire cérébral, thromboembolie veineuse profonde.
- Lorsque cela est indiqué, nous ferons des commentaires sur les différents schémas de THM (type d'estrogène, traitement estrogénique seul, traitement par estrogène-progestatif), la voie d'administration de l'estrogène (orale, transdermique), le type de progestatif, tibolone, TSEC (combinaison d'estrogènes et de SERM [estrogènes conjugués + bazedoxifène]).
- De plus, nous préciserons, puisque la question a été posée, si ces effets peuvent différer :
  - Chez les femmes présentant ou non des symptômes vasomoteurs (SVM).
  - Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (MCV).
- Enfin, nous commenterons le THM chez les femmes en ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans) ou ayant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (avant l'âge de 40 ans).

### 5.2.2. Maladie coronarienne (MC)

#### 5.2.2.1. Le groupe bibliographique

Le groupe bibliographique a conclu qu'il existe un risque accru significatif de « tous les événements cardiovasculaires » liés au THM, qu'il s'agisse d'une estrogénothérapie ou d'un traitement par estrogène-progestatif, mais pas de risque modifié de maladie coronarienne ou de mortalité liée à celle-ci.

#### 5.2.2.2. Commentaire

Ils ont fondé leurs conclusions sur les recherches menées auprès de vastes populations de femmes, à l'aide d'essais contrôlés randomisés (ECR) tels que les essais Women's Health Initiative (WHI) et Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (Rossouw 2008, Hulley 1998). Mais comme les essais WHI comprenaient un grand nombre de patientes, ces études pèsent lourdement sur toutes les méta-analyses.





Dans les années 1980 et 1990, des études animales, des études observationnelles et des ECR, utilisant des critères de substitution, ont rapporté que le THM avait des effets protecteurs sur les MC (Rozenberg 2013). À la lumière de ces études, les essais WHI ont été conçus pour étudier la possibilité d'utiliser le THM pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Cependant, la plupart des données provenaient de femmes âgées de plus de 60 ans et présentant un certain degré de comorbidité. En outre, aucune augmentation du risque de MC n'a été signalée dans l'essai WHI – ET (estrogénothérapie) utilisant uniquement des estrogènes équins conjugués (LaCroix 2011). En outre, au cours de la période de suivi de 10 ans qui a suivi l'étude WHI, les femmes âgées de 50 à 59 ans qui ont reçu le traitement à base d'estrogènes équins conjugués ont subi 12 infarctus du myocarde aigus de moins pour 10.000 personnes-années que celles qui ont reçu un placebo. D'autre part, un excès de 16 cas a été observé chez les femmes âgées de 70 à 79 ans pour 10.000 personnes-années par rapport aux utilisatrices de placebo (LaCroix 2021).

Les auteurs de la WHI eux-mêmes ont reconnu ces différences en 2021. Prentice et al. (2021) ont écrit : « Sur une période de suivi (médiane) de 18 ans (1993-2016), le risque d'un indice global (défini comme le plus précoce des maladies coronariennes, des cancers du sein invasifs, des accidents vasculaires cérébraux, des embolies pulmonaires, des cancers colorectaux, des cancers de l'endomètre, des fractures de la hanche et de la mortalité toutes causes confondues) a été réduit par les estrogènes équins conjugués avec un rapport de risque (RR) de 0,82 (intervalle de confiance à 95 % (IC) : 0,71, 0,95) et avec des réductions nominalement significatives pour les maladies coronariennes, le cancer du sein, les fractures de la hanche et la mortalité toutes causes confondues. Les estimations correspondantes de l'indice global RR de 1,06 (IC 95 %, 0,95, 1,19) n'étaient pas significatives pour les estrogènes combinés à un progestatif, mais une augmentation du risque de cancer du sein et une diminution du risque de cancer de l'endomètre ont été observées. Ces résultats chez les femmes âgées de 50 à 59 ans concordent en grande partie avec la littérature observationnelle internationale, à l'exception du cancer du sein pour les estrogènes seuls. » (Prentice 2021)

### 5.2.2.3. Hypothèse de la fenêtre temporelle critique

L'observation d'un risque modifié lié à l'âge, c'est-à-dire un effet protecteur possible avant 60 ans et un effet nocif probable après 70 ans, a conduit à l'élaboration de l'« hypothèse de la fenêtre temporelle critique ». Cette hypothèse suggère que l'initiation du THM pourrait être protectrice à un âge précoce et délétère à un âge avancé (Rossouw 2008, Rozenberg 2013, Hodis 2016). De nombreuses études soutiennent cette hypothèse, bien que peu d'entre elles soient des ECR. Dans une étude auxiliaire de l'essai WHI-ET, portant sur des femmes âgées de 50 à 59 ans, le score calcique coronaire moyen après la fin de l'essai était plus faible chez les femmes recevant des estrogènes que chez celles recevant un placebo (Manson 2007). Shufelt et al. (2011) ont étudié 654 femmes postménopausées subissant une coronarographie pour l'évaluation d'une suspicion d'ischémie. Le moment et le type de ménopause, l'utilisation du TH et les évaluations angiographiques quantitatives ont été obtenus au départ, et les femmes ont été suivies pendant une durée médiane de 6 ans pour les événements cardiovasculaires. Ces auteurs ont observé que la prévalence de coronopathie obstructive était inférieure d'environ 60 % chez les femmes ayant déjà utilisé le THM par rapport à celles qui ne l'avaient jamais fait et que les femmes en ménopause naturelle ayant commencé le THM avant l'âge de 55 ans présentaient une gravité de la maladie coronarienne inférieure à celle des femmes n'ayant jamais utilisé le THM, alors que celles ayant commencé le THM à l'âge de 55 ans ou plus ne présentaient pas de différence statistique par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé le THM. L'utilisation du THM est restée un indicateur significatif de coronopathie obstructive après ajustement pour un modèle d'« utilisatrice saine » (Shufelt 2011).

Par conséquent, de nombreux experts et sociétés scientifiques considèrent aujourd'hui que les estrogènes pourraient avoir des effets bénéfiques sur le développement de l'athérosclérose, mais uniquement lorsqu'ils sont prescrits peu après l'apparition de la ménopause, c'est-à-dire chez les





patients jeunes et en bonne santé. D'autre part, chez les patientes âgées et en mauvaise santé, le risque de thrombose l'emporte sur le bénéfice de l'inhibition de l'athérosclérose. Ces résultats suggèrent l'existence d'une fenêtre d'opportunité théorique pour l'utilisation du THM afin de réduire le risque de développer une MC (Manson 2007).

The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol versus placebo RCT (ELITE) a évalué 643 femmes postménopausées, qui ont été stratifiées en fonction du temps écoulé depuis la ménopause (moins de six ans ou plus de dix ans après la ménopause) pour recevoir soit du 17 $\beta$ -estradiol (1 mg par jour, plus de la progestérone [45 mg] en gel vaginal administré séquentiellement, pour les femmes ayant un utérus), soit un placebo. Le résultat principal était le taux de changement de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (EIMC), mesuré tous les six mois. Les résultats secondaires comprenaient une évaluation de l'athérosclérose coronarienne par tomодensitométrie cardiaque à la fin de l'étude (Hodis 2016). Après une période médiane de 5 ans, le THM a ralenti la progression de l'EIMC chez les utilisatrices de THM en début de ménopause, mais pas chez les utilisatrices de THM en postménopause ni chez les utilisatrices de placebo, mais les mesures par tomодensitométrie de calcifications de l'artère, de la sténose totale et de la plaque ne différaient pas entre les groupes (Hodis 2016).

D'autres études n'ont pas rapporté d'effets bénéfiques ou indésirables du THM sur les MC. Dans le cadre de la Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), un ECR de quatre ans en double aveugle contrôlé par placebo (chez des femmes âgées de 45 à 54 ans), les marqueurs de substitution de l'athérosclérose (calcification de l'artère coronaire et épaisseur de l'intima-média carotidienne [EIMC]) n'étaient pas significativement différents en utilisant le traitement hormonal (THM, c'est-à-dire, EEC 0,45 mg/jour ou estrogène transdermique [50 mcg par jour] combiné à la progestérone) par rapport au placebo, après quatre ans (n = 727 femmes) de traitement ou après 14 ans de suivi (n = 299). (Harman 2014, Kantarci 2024).

#### 5.2.2.4. Chez les femmes présentant des symptômes vasomoteurs (SVM) ?

Dans le cadre de plusieurs études longitudinales et prospectives, il a été observé qu'il existait une association entre la fréquence des SVM et l'augmentation des facteurs de risque de MCV, de MCV subclinique et d'événements cardiovasculaires. Armeni et al. (2023) ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse comprenant 11 études évaluant l'association entre les SVM et l'incidence d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, tels que les MC et les accidents vasculaires cérébraux. Ces auteurs ont observé que le risque d'événement cardiovasculaire chez les femmes avec et sans SVM différait selon l'âge des participantes. Les femmes ayant des SVM et âgées de moins de 60 ans au début de l'étude présentaient un risque plus élevé d'événement cardiovasculaire que les femmes sans SVM du même âge (RR 1,12, 95 % IC 1,05-1,19). Inversement, l'incidence d'événements cardiovasculaires ne différait pas entre les femmes avec ou sans SVM dans le groupe d'âge supérieur à 60 ans (RR 0,96, 95 % IC 0,92-1,01) (Armeni 2023). Thurston et al. (2021) ont cherché à savoir si des SVM fréquents et/ou persistants étaient associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels dans le cadre de l'étude SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), qui portait sur 3.083 femmes âgées de 42 à 52 ans au début de l'étude, et qui ont fait l'objet de 16 visites en personne sur une période de 22 ans (Thurston 2021). Les participants ont connu 231 événements cardiovasculaires au cours de cette période de suivi. Les femmes présentant des SVM fréquents au départ présentaient un risque élevé d'événements cardiovasculaires ultérieurs (par rapport à l'absence de SVM ;  $\geq 6$  jours : rapport de risque [RR] [95 % IC], 1,51 [1,05-2,17],  $P = 0,03$  ; 1-5 jours : RR [95 % IC], 1,02 [0,75-1,39],  $P = 0,89$ , multivariable). Les femmes présentant des SVM fréquents et persistants dans le temps présentaient également un risque accru d'événements cardiovasculaires ( $> 33$  % vs  $\leq 33$  % des visites : RR [95 % IC], 1,77 [1,33-2,35],  $P < 0,0001$ , multivariable) (Thurston 2021).



### 5.2.2.5. Chez les femmes présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) ?

Bontempo et al. ont réalisé en 2024 une revue systématique évaluant l'effet du THM sur les résultats cardiovasculaires et les facteurs de risque chez les femmes postménopausées souffrant de maladies cardiovasculaires (MCV). Ils ont sélectionné 29 études (23 ECR et six études observationnelles) sur 5647 études et ont conclu que les participants étaient généralement plus âgés et présentaient une fréquence variable de facteurs de risque cardiaque et de MCV sous-jacentes. Aucune différence significative n'a été observée entre les utilisatrices de THM et les témoins en ce qui concerne les résultats primaires d'infarctus du myocarde non fatal, de décès cardiovasculaire ou d'AVC, ce qui confirme l'absence de bénéfice du THM pour la prévention secondaire des MCV. Ils ont suggéré une prise de décision partagée lors de la prise en charge des symptômes de la ménopause chez les femmes atteintes de MCV, en favorisant d'abord un traitement non hormonal, et l'estrogène transdermique lorsque le THM est absolument nécessaire (Bontempo 2024).

### 5.2.2.6. Conclusion

Comme le rapportent Manson et al. (2020), le THM systémique présente un profil de sécurité acceptable pour le traitement de la ménopause lorsqu'il est administré à des femmes en bonne santé, jeunes (avant l'âge de 60 ans) ou récemment ménopausées qui ne présentent pas de risque élevé de maladie cardiovasculaire. (Recommandation forte, niveau de preuve modéré) Il convient toutefois d'éviter d'initier le traitement chez les femmes plus âgées qui sont loin de la ménopause (Manson 2020) (Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

### 5.2.2.7. Le cas particulier de la ménopause précoce et des MC

Une revue systématique et une méta-analyse ont montré que les femmes ménopausées avant l'âge de 45 ans, soit environ 10 % des femmes, ont un risque accru de 50 % de souffrir d'une MC et de 10 % d'une MC mortelle (Muka 2016). (Recommandation faible, niveau de preuve modéré)

Les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée (c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans) présentent un risque de MC encore plus prononcé. La Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE 2016) a conclu ce qui suit dans ses lignes directrices : « L'IOP non traitée est associée à une réduction de l'espérance de vie, principalement due aux maladies cardiovasculaires, et les femmes atteintes d'IOP doivent être conseillées sur la manière de réduire les facteurs de risque cardiovasculaire en ne fumant pas, en faisant régulièrement de l'exercice et en maintenant un poids sain. » (recommandation de grade C de la ESHRE) [...] Malgré l'absence de données longitudinales, un traitement hormonal de la ménopause (THM) précoce est fortement recommandé chez les femmes atteintes d'IOP pour contrôler le risque futur de maladies cardiovasculaires ; il devrait être poursuivi au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause naturelle. » Ce point de vue est partagé par la plupart des experts dans ce domaine, qu'ils soient gynécologues, spécialistes de la reproduction ou cardiologues (recommandation de grade C de la ESHRE).

## 5.2.3. Accident vasculaire cérébral

### 5.2.3.1. Le groupe bibliographique

Le groupe bibliographique a conclu qu'il existe un risque accru significatif d'AVC lié à l'utilisation du THM, qu'il comprenne une estrogénothérapie ou un traitement par estrogène-progestatif.



### 5.2.3.2. Commentaire

Nous sommes d'accord avec cette conclusion, bien que l'incidence d'AVC (ischémique ou hémorragique) soit faible dans les populations à faible risque à l'âge de la ménopause. Elle augmente cependant de manière exponentielle avec l'âge. Comme toujours, il convient d'utiliser des estimations du risque absolu et non du risque relatif. La plupart des études bien menées font état d'un risque accru d'AVC ischémique (~30 %) lié à l'utilisation du THM, qu'il comprenne une estrogénothérapie, un traitement par estrogène-progestatif ou de la tibolone (Recommandation forte, niveau de preuve élevé). Ce risque reste toutefois faible chez les femmes âgées de 50 à 60 ans, puisqu'il est responsable d'environ un à deux cas supplémentaire(s) pour 10.000 femmes par an, alors qu'il augmente pour atteindre environ trois cas chez les femmes âgées de 60 à 65 ans et sept cas chez les femmes âgées de plus de 65 ans (Recommandation forte, niveau de preuve élevé). L'excès de risque d'AVC pourrait également être plus faible en cas de recours à une estrogénothérapie ou à un traitement par estrogène-progestatif à faible dose, en utilisant des estrogènes transdermiques et de la progestérone ou de la dydrogestérone, qu'en cas d'utilisation d'estrogènes à forte dose combinés à des dérivés non prégnanes. (Recommandation faible, faible niveau de preuve)

### 5.2.3.3. Chez les femmes présentant des symptômes vasomoteurs (SVM) ?

L'incidence des AVC étant faible dans les groupes d'âge de 50 à 60 ans, peu de données sont disponibles. Néanmoins, Armeni et al. (2023) ont rapporté quatre études fournissant des données sur l'association de l'AVC chez les femmes souffrant ou non de SVM. Dans leur méta-analyse, ils n'ont pas observé de différence significative dans le risque d'AVC entre les deux populations (RR 0,94, 95 % IC 0,83–1,06, I2 79 %) (Armani 2023).

### 5.2.3.4. Chez les femmes présentant des facteurs de risque d'AVC

Le risque d'AVC est beaucoup plus élevé chez les femmes ayant des antécédents d'AVC ou souffrant d'hypertension non contrôlée ou de fibrillation auriculaire, et il existe un consensus sur le fait que le THM ne doit pas être prescrit à ces patientes (Forte recommandation, faible niveau de preuve).

## 5.2.4. Thromboembolie veineuse

### 5.2.4.1. Le groupe bibliographique

Le groupe bibliographique a conclu qu'il existe un risque accru significatif de thrombose lié à l'utilisation du THM, qu'il comprenne une estrogénothérapie ou un traitement par estrogène-progestatif.

### 5.2.4.2. Commentaire

Nous sommes d'accord avec cette conclusion. Il existe un consensus sur le fait que le THM est associé à un risque de thrombose veineuse deux à trois fois plus élevé. Le risque semble similaire pour la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire (Recommandation forte, niveau de preuve élevé). L'un des mécanismes possibles de l'augmentation du risque de TEV est une augmentation de la résistance à la protéine C activée qui a été rapportée à la fois avec l'estradiol non opposé et avec le traitement combiné estradiol-progestatif. Cependant, tous les régimes ne présentent pas le même



risque. Le risque semble plus faible si l'on utilise des estrogènes transdermiques, des estrogènes à faible dose ou des progestatifs qui sont des dérivés de la progestérone et non des dérivés non prégnanes. Plusieurs études observationnelles n'ont signalé aucun excès de risque lié à ces régimes, bien qu'aucune étude n'ait évalué si le THM transdermique était sûr chez les femmes ayant des antécédents de TVP (Canonic 2007, Canonic 2010, Vinogradova 2019). Comme toujours, il convient d'utiliser les estimations des risques absolus ou des risques attribuables, plutôt que le rapport des chances ou les risques relatifs. En utilisant les données des essais WHI, un excès d'environ 2 à 5 cas de TVP peut survenir pour 1.000 femmes âgées de 50 à 60 ans utilisant le THM pendant 5 ans (5 cas utilisant l'estrogénothérapie + un traitement par estrogène-progestatif [EEC + MPA] et 2 cas utilisant l'estrogénothérapie [EEC uniquement]) (Manson 2016). Ce risque sera probablement plus faible en utilisant des doses plus faibles d'estrogènes et de progestérone ou de dydrogestérone ou en utilisant des estrogènes transdermiques (Canonic 2007, Canonic 2010, Vinogradova 2019).

#### 5.2.4.3. Femmes présentant des SVM

Nous n'avons pas connaissance d'études associant les SVM au risque de thromboembolie.

#### 5.2.4.4. Femmes présentant un risque de thrombose

Le risque de thrombose lié à l'utilisation du THM est probablement plus élevé chez les femmes qui présentent des facteurs de risque de thrombose, tels que des antécédents familiaux de thrombophilie. Il peut être doublé chez les femmes atteintes d'une mutation du facteur V de Leiden. Il est également plus élevé chez les femmes ayant des antécédents de TVP ou d'obésité sévère. Contrairement au risque de cancer du sein, qui augmente avec la durée d'utilisation, le risque de thrombose semble être le plus élevé au cours de la première année d'utilisation du THM et diminue par la suite (Sweetland 2012, Vinogradova 2019).

#### 5.2.4.5. Conclusion

Le THM double ou triple le risque de TVP et d'embolie dans la population générale, mais l'incidence est faible (Recommandation forte, niveau de preuve élevé). Le risque est encore plus élevé (multiplié par six) chez les femmes présentant un risque de base particulièrement élevé (femmes présentant une mutation du facteur V de Leiden ou ayant des antécédents de TVP) (Recommandation faible, niveau de preuve modéré). Le THM est donc contre-indiqué chez ces dernières (Recommandation forte, faible niveau de preuve). Des estrogènes transdermiques, de faibles doses d'estrogènes et des régimes combinés avec des dérivés de la progestérone doivent être préférés chez les femmes présentant un risque accru modéré (Recommandation faible, niveau de preuve modéré).

### 5.2.5. Résumé (Abramson 2021)

Nous sommes d'accord avec les déclarations de la plupart des sociétés scientifiques (Abramson 2021, NAMS 2017, Santen 2020, Trémollières 2022).

- Comme la ménopause survient généralement vers l'âge de 50 ans, les femmes symptomatiques commencent généralement le THM à cet âge et présentent donc un faible risque d'événements cardiovasculaires.
- Néanmoins, les facteurs de risque de MCV doivent être identifiés et corrigés (Recommandation forte, niveau de preuve élevé).
- Le THM doit être proposé aux femmes présentant des symptômes ménopausiques en l'absence de contre-indication au traitement (Recommandation forte, niveau de preuve élevé).
- Le THM peut être indiqué pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose chez ces femmes (Recommandation forte, niveau de preuve élevé).



- Bien que le THM puisse réduire le risque d'athérosclérose, on ne dispose pas de suffisamment de données issues d'ECR pour considérer la prévention des MC comme une indication du THM (Recommandation faible, niveau de preuve modéré à faible).
- Le THM augmente le risque d'AVC, mais son incidence est très faible chez les femmes d'environ 50 ans en l'absence de facteurs de risque (Recommandation faible, niveau de preuve modéré).
- Le THM augmente le risque de TVP (Recommandation forte, niveau de preuve élevé).
- Le THM ne doit pas être prescrit chez les femmes présentant un risque élevé de MC, d'AVC ou de TVP (Recommandation forte, niveau de preuve élevé à modéré).
- Les risques d'AVC et de TVP peuvent être plus faibles en utilisant des estrogènes transdermiques plutôt que des estrogènes oraux, en utilisant des estrogènes à faible dose plutôt qu'à forte dose et en utilisant de la progestérone ou de la dydrogestérone plutôt que des progestatifs androgéniques (Recommandation faible, faible niveau de preuve).
- Les femmes ayant une IOP ou une ménopause précoce constituent un groupe particulier à risque accru de mortalité par MC et MCV (1B). Il est possible que ce risque soit évité en utilisant le THM jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (Recommandation faible, faible niveau de preuve).

#### Conclusions générales :

- Le THM pourrait être bénéfique pour les femmes peu après la ménopause (dans les 10 ans, ou entre 50 et 60 ans), mais la prévention des MC n'est pas considérée comme une indication du THM à l'heure actuelle.
- Les femmes présentant des SVM sévères et durables peuvent présenter un risque accru de maladie cardiovasculaire.
- Les femmes souffrant de ménopause précoce (< 45 ans) ou d'insuffisance ovarienne prématurée (< 40 ans) présentent un risque accru de MC et doivent être traitées par THM au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause naturelle.
- Le THM n'est pas bénéfique pour la prévention secondaire des MCV. Les femmes présentant un risque élevé de MCV sont candidates à un traitement non hormonal dans un premier temps, et à l'estrogène transdermique lorsque le THM est absolument nécessaire.
- Le THM augmente le risque de MCV chez les patients plus âgés (après 65 ans).
- Le THM augmente le risque d'AVC, bien que l'incidence soit faible avant l'âge de 60 ans (risque attribuable 1-2/10.000 femmes-années) mais augmente par la suite.
- Le THM ne doit pas être prescrit aux patientes présentant un risque élevé d'AVC.
- Le THM augmente le risque de TVP et d'embolie. Le THM est contre-indiqué chez les femmes présentant un risque élevé de thrombose. Le risque est probablement plus faible si l'on utilise des doses plus faibles d'estrogènes et de progestérone ou de dérivés de la progestérone ou d'estrogènes transdermiques.

### 5.3. Conclusion du jury

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

Toutes les femmes ménopausées sont à risques de pathologies cardiovasculaires.

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



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

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

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

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

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

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

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

Concernant les évènements thrombo-emboliques :

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

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

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



## Partie 6. Impact du THM sur le risque de cancer

### Questions pour le jury :

Comment le THM affecte-t-il le risque de cancer ?

- a. Chez les femmes présentant ou non des symptômes
- b. Chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque







## 6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 6.1.1. Que disent les guides de pratique ?

FR 2021 recommande de tenir compte du risque de différents cancers dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et dans la prise de décision partagée (Grade B). D'après le guide de pratique, le THM semble être associée à un risque majoré de cancer du sein (NP1) et de cancer séreux/endométriote de l'ovaire (NP2), et à un risque diminué de cancer colorectal (NP2), de cancer du pancréas (NP2), de cancer de l'œsophage et de l'estomac (NP2) et de cancer du foie (NP3).

En ce qui concerne le choix du type de progestatif, la recommandation de FR 2021 indique spécifiquement qu'il est recommandé d'associer le TE avec de la progestérone ou de la dydrogestérone afin de limiter le risque accru de cancer du sein attribuable au THM (Grade B).

FR 2021 recommande d'associer des progestatifs au TE afin de prévenir le cancer de l'endomètre induit par le TE (Grade A). (Voir aussi les recommandations sur les schémas d'administration au Chapitre [2.1.1.1](#)). En cas d'hystérectomie, il n'existe aucun bénéfice à combiner un progestatif à l'estradiol pour le risque de cancer du sein (Grade A).

Quant au risque de cancer de l'endomètre, tous les guides de pratique recommandent une association avec des progestatifs (voir aussi le Chapitre [2.1.1.1](#)). (recommandations fortes)

AWMF 2020 et NICE upd 2019 recommandent d'informer les femmes au sujet de différents risques de cancer :

- Concernant le cancer du sein :
  - Le risque de base de cancer du sein pour les femmes aux alentours de l'âge de la ménopause varie d'une femme à l'autre (NICE upd 2019).
  - Un THM moyennant un TE seul est associé à une modification faible ou nulle du risque de cancer du sein et un TEP peut être associé à une augmentation du risque de cancer du sein (NICE upd 2019).
  - Le THM (TEP/TE) est susceptible d'entraîner une augmentation faible ou nulle du risque de cancer du sein (AWMF 2020).
  - L'augmentation du risque dépend de la composition du THM et de la durée du traitement, et elle diminue après l'arrêt du THM (AWMF 2020, niveau de preuve 1a, grade de recommandation A, force de consensus ++ et NICE upd 2019).
- Concernant le cancer de l'ovaire :
  - Le THM (TEP/TE) est susceptible d'augmenter le risque de cancer de l'ovaire. L'effet peut déjà se manifester avec des périodes d'utilisation inférieures à 5 ans, et il diminue après l'arrêt de la thérapie (AWMF 2020, niveau de preuve 2a, grade de recommandation A, force de consensus ++).
- Concernant le cancer colorectal :
  - Le THM peut réduire le risque de cancer colorectal. Ce constat ne résulte pas en une indication d'utilisation préventive du THM (AWMF 2020, niveau de preuve 2b, grade de recommandation A, force de consensus ++).

#### **Cancer du sein**

Selon AWMF 2020, le TE et le TEP peuvent tous deux être associés à un risque accru de cancer du sein. NHG 2022 et NICE upd 2019 signalent que le TEP est susceptible d'entraîner un risque majoré de cancer du sein et que ce risque augmente progressivement au fil de la durée d'utilisation, en fonction du type de progestatif ajouté. NICE upd 2019 déclare que le THM moyennant un TE seul est associé à une modification faible ou nulle du risque de cancer du sein. FR 2021 précise qu'il n'y a pas de risque accru de cancer du sein avec le CEE seuls dans les études (NP1) et que le risque de cancer du sein imputable au THM est plus élevé avec le TEP qu'avec le TE dans de vastes études observationnelles européennes (NP1).





Il existe des preuves indiquant que le TEP combiné continu entraîne une plus forte augmentation du risque que le TEP séquentiel. (AWMF 2020, FR 2021, NP2).

FR 2021 ajoute que le type de progestatif semble influencer le risque excédentaire, le risque excédentaire de cancer du sein étant moins élevé chez les femmes qui utilisent de la progestérone ou de la dydrogestérone pendant 5 ans ou moins par rapport aux associations avec un progestatif de synthèse (NP2).

Les preuves montrent que l'utilisation en cours augmente le risque de cancer du sein, mais que ce risque régresse dans les quelques années (5 à 10 ans) qui suivent l'arrêt du traitement et qu'il n'est plus différent de celui observé chez les non-utilisatrices (AWMF 2020, FR 2021 NP1, NICE upd 2019).

Selon l'AWMF 2020, les femmes qui ont commencé une thérapie hormonale à l'âge de la ménopause ou peu après ont montré une augmentation du risque plus importante que celles qui ont commencé une thérapie hormonale plus de 5 ans après la ménopause. Il existe une controverse sur le moment où l'augmentation du risque de cancer du sein commence après le début du traitement hormonal.

Selon AWMF 2020, certaines preuves indiquent que le TEP incluant la progestérone entraîne une faible augmentation du risque. NHG 2022 déclare que la progestérone ne semble pas majorer le risque de cancer du sein. En ce qui concerne la dydrogestérone, NHG 2022 mentionne qu'elle est susceptible d'entraîner une augmentation faible ou nulle du risque de cancer du sein si elle est utilisée pendant moins de 5 ans. Selon FR 2021, le risque excédentaire de cancer du sein est plus faible avec la progestérone ou la dydrogestérone qu'avec les progestatifs de synthèse.

FR 2021 indique que la mortalité due au cancer du sein n'est pas augmentée chez les femmes sous THM (NP1).

### **Cancer de l'endomètre**

AWMF 2020 (niveau de preuve 2, force de consensus +++), FR 2021 (NP1) et NHG 2022 conviennent que le THM moyennant un TE seul, sans protection progestative, est un facteur de risque de survenue d'un cancer de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. L'effet dépend de la durée d'utilisation.

FR 2021 (NP1) et NHG 2022 mentionnent que le risque excédentaire de cancer de l'endomètre lié au THM n'est plus observé avec l'association d'une thérapie estroprogestative.

AWMF 2020 déclare qu'une réduction du risque de cancer de l'endomètre a été observée avec un THM combiné continu associant un CEE et l'acétate de médroxyprogestérone en tant que progestatif moyennant une durée d'utilisation moyenne de 5,6 ans (niveau de preuve 2, force de consensus ++). Les auteurs concluent qu'un THM combiné continu utilisée pendant < 5 ans peut être considérée comme étant sûre en ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 2, force de consensus +++). FR 2021 résume que ce risque excédentaire de cancer de l'endomètre lié au THM est réduit pour les schémas combinés utilisés pendant < 10 ans (NP1).

AWMF 2020 indique qu'un THM combiné séquentiel est susceptible d'augmenter le risque de développer un cancer de l'endomètre. L'effet dépend de la durée d'utilisation, du type et de la dose de progestatif (niveau de preuve 3, force de consensus ++). Un THM combiné séquentiel utilisé pendant moins de 5 ans et incluant un progestatif de synthèse peut être considérée comme étant sûre en ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 3, force de consensus +++). FR 2021 mentionne qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre, à condition que le progestatif soit pris pendant un minimum de 12 jours par mois (NP2).



Selon NHG 2022, le progestatif peut être administré en schéma séquentiel (pendant 14 jours par mois) ou continu.

AWMF 2020 indique que l'utilisation de progestérone ou de dydrogestérone dans le cadre d'un THM combinée continue est susceptible d'augmenter le risque de développer un cancer de l'endomètre (niveau de preuve 4, force de consensus +). NHG 2022 signale une observation similaire pour la progestérone et ajoute que, comme le cancer de l'endomètre est relativement rare, l'augmentation du risque absolu est limitée en cas de durée d'utilisation < 5 ans. Pour la dydrogestérone, NHG 2022 déclare qu'elle ne semble pas majorer le risque de cancer de l'endomètre. FR 2021 précise que les progestatifs de synthèse sont susceptibles d'être plus efficaces que la progestérone et la dydrogestérone (à confirmer) et que la progestérone peut être associée à une moindre protection de l'endomètre que la dydrogestérone (NP3). Pour NHG 2022, même la médroxyprogestérone et la noréthistérone semblent n'augmenter que faiblement, voire pas du tout, le risque de cancer de l'endomètre lors de durées d'utilisation allant jusqu'à 5 ans.

D'après AWMF 2020, l'utilisation à long terme d'un THM combiné continu pendant > 6 ans ou > 10 ans est susceptible d'entraîner un risque augmenté de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 3, force de consensus ++).

### **Cancer de l'ovaire**

Selon AWMF 2020, un TE ou un TEP est susceptible d'augmenter le risque de cancer de l'ovaire. Les auteurs précisent avoir trouvé des différences significatives pour les sous-types histologiques.

AWMF 2020 et FR 2021 précisent que l'effet est lié à la durée d'utilisation, qu'il peut déjà se manifester avec des périodes d'utilisation inférieures à 5 ans et qu'il régresse après l'arrêt du traitement.

Les détails des associations entre le THM et les risques de différents cancers digestifs sont repris dans le texte complet.

### **Tibolone**

Selon FR 2021, le traitement par la tibolone est associé à un risque majoré de cancer du sein, comparable à celui associé au traitement hormonal de la ménopause dans diverses études de cohortes (NP2).

Dans le même ordre d'idées, NHG 2022 précise que de graves effets indésirables à long terme, comme le cancer du sein et le cancer de l'endomètre, peuvent également se produire lors de l'utilisation de tibolone ; ceux-ci sont moins bien étudiés que les EI liés à l'estrogénothérapie. Les mêmes contre-indications s'appliquent à la tibolone qu'à l'hormonothérapie.

### **TE à usage vaginal**

Le TE vaginal peut entraîner une augmentation des concentrations d'estrogène efficaces au niveau systémique (AWMF 2020). On ignore si cette augmentation entraîne un risque accru de cancer du sein (AWMF 2020, NHG 2022).

Il n'y a pas de preuves issues d'études cliniques indiquant qu'un TE vaginal entraîne une hyperplasie de l'endomètre. Cependant, on ne dispose pas de résultats à long terme (> 1 an) concernant la sécurité endométriale d'un TE vaginal (AWMF 2020).

### **DIU hormonal**

Selon NHG 2022, le DIU hormonal contenant du lévonorgestrel est susceptible d'entraîner un risque accru de cancer du sein. L'incertitude règne sur le risque de cancer de l'endomètre, bien que les



résultats très limités ne suggèrent pas de risque majoré. Aucun autre critère d'évaluation n'a été étudié.

Il est également possible que l'estradiol combiné à un DIU hormonal en guise de thérapie combinée continue augmente le risque de cancer du sein.

### **Patientes à risque**

#### *Cancer du sein :*

AWMF 2020 conclut que le THM est susceptible d'augmenter le risque de récurrence après un cancer du sein traité (niveau de preuve 2b, force de consensus +++), et recommande de ne pas administrer de THM aux femmes qui ont eu un cancer du sein. Elle peut être envisagée au cas par cas, après l'échec de traitements non hormonaux et dans l'éventualité d'une réduction significative de la qualité de vie (niveau de preuve 2b, grade de recommandation A, force de consensus +++). De même, NHG 2022 recommande de déconseiller l'hormonothérapie en cas de diagnostic antérieur de tumeurs hormonodépendantes, telles qu'un cancer du sein ou de l'endomètre. NHG 2022 y ajoute que, pour la charge familiale de cancer du sein, l'augmentation du risque due à l'hormonothérapie n'a pas été suffisamment étudiée. FR 2021 précise que, compte tenu du risque de récurrence, l'utilisation d'un THM est contre-indiquée chez les femmes qui ont un antécédent de cancer du sein, mais le guide de pratique n'en fait pas une recommandation formelle (NP1).

Les femmes qui ont ou qui ont eu un cancer du sein ne doivent pas davantage prendre de progestatifs ou de tibolone (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle par AWMF 2020).

FR 2021 mentionne également que les modulateurs sélectifs des récepteurs de l'estrogène (SERM) ne sont pas contre-indiqués en Europe chez les femmes qui ont un antécédent de cancer du sein, mais qu'ils ne sont pas approuvés par la FDA. En l'absence de données robustes, les SERM ne sont actuellement pas recommandés pour la prise en charge des symptômes génito-urinaires chez les femmes qui ont un antécédent de cancer du sein (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle, NP3).

NICE upd 2019 recommande de proposer aux femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein ou exposées à un risque élevé de cancer du sein : une information sur toutes les options de traitement disponibles, une orientation vers un professionnel de la santé spécialisé dans la ménopause et une mise en garde indiquant que les ISRS paroxétine et fluoxétine ne doivent pas être pris par une femme atteinte d'un cancer du sein qui prend du tamoxifène. FR 2021 a émis une recommandation similaire à l'encontre de la fluoxétine, de la paroxétine et de la sertraline dans le cas spécifique de femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein par le tamoxifène et souffrant de bouffées de chaleur en raison d'une interaction avec le cytochrome P450 2D6 (Grade B)

#### *Cancer de l'endomètre :*

AWMF 2020 précise que le risque associé au THM après un cancer de l'endomètre traité n'a pas fait l'objet d'études adéquates (niveau de preuve 2b, force de consensus +++). Elle indique qu'un THM peut être envisagé chez les patientes qui ont été traitées pour un cancer de l'endomètre lorsque les symptômes de la ménopause limitent significativement leur qualité de vie et lorsque les alternatives non hormonales ont échoué (niveau de preuve 2b, grade de recommandation : consensus d'experts, force de consensus ++).

NHG 2022 recommande de déconseiller l'hormonothérapie en cas de diagnostic antérieur de tumeurs hormonodépendantes, telles qu'un cancer du sein ou de l'endomètre.



*Cancer de l'ovaire :*

AWMF 2020 n'a pas été à même de formuler un jugement fiable sur la sécurité d'un THM après le traitement d'un cancer de l'ovaire (niveau de preuve 2b, force de consensus ++) et conclut qu'un THM peut être administré aux patientes après le traitement d'un cancer de l'ovaire à condition que les patientes soient dûment informées au préalable (niveau de preuve 2b, grade de recommandation 0, force de consensus +++).

*TE à usage vaginal :*

Concernant l'application vaginale, AWMF 2020 indique que, en dépit de son application locale, l'estrogène n'est pas nécessairement plus sûr et qu'il peut être absorbé. Selon AWMF 2020, un traitement à base d'une dose ultra faible d'estriol (0,03 mg, 3 applications par semaine) semble être acceptable.

D'après FR 2021, on peut prescrire des estrogènes à usage local aux femmes ayant un antécédent de cancer du sein dont les symptômes persistent en dépit d'un traitement non hormonal, en tenant compte des facteurs de risque spécifiques à la maladie (NP3).

Pour les patientes qui ont subi un traitement pour un cancer de l'endomètre et qui présentent des symptômes de vaginite atrophique, AWMS 2020 recommande de traiter ces symptômes au moyen de gels lubrifiants ou de crèmes inertes en première intention (niveau de preuve 4, grade de recommandation A, force de consensus ++). L'instauration d'un TE local après un traitement primaire pour un cancer de l'endomètre peut être envisagée après un traitement insatisfaisant au moyen de crèmes ou de gels lubrifiants inertes (consensus d'experts, force de consensus ++).

AWMF 2020 et FR 2021 (NP2) ajoutent aussi que, chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, les schémas non hormonaux constituent un important traitement de première intention pour les symptômes génito-urinaires.

Selon FR 2021, dans l'état actuel des connaissances, ni la DHEA à usage vaginal ni la testostérone à usage vaginal ne peuvent être recommandées pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle, NP3).

Dans sa recommandation complète, FR 2021 rapporte également un tableau reprenant la recommandation internationale pour le traitement des symptômes génito-urinaires après un cancer du sein.

*Approches non hormonales :*

AWMF 2020 mentionne que l'acupuncture, la TCC (thérapie cognitivo-comportementale) et le millepertuis sont, dans l'état actuel des connaissances, des approches thérapeutiques sans danger, car elles n'ont pas d'effet pseudo-estrogénique. AWMF 2020 précise aussi que, dans la méta-analyse en réseau du NICE, le millepertuis s'est révélé être la meilleure option pour les bouffées de chaleur chez les femmes après un cancer du sein, suivi de la gabapentine. Dans le cas de la Cimicifuga (cimicaire), on ne sait pas avec certitude si son effet se produit via les récepteurs des estrogènes, ou non.

NICE upd 2019 a spécifiquement formulé des recommandations concernant le millepertuis, préconisant d'informer les femmes ayant un antécédent de cancer du sein ou à haut risque de cancer du sein. Bien que certaines preuves indiquent que le millepertuis puisse être bénéfique en termes de soulagement des symptômes vasomoteurs, l'incertitude règne sur : les doses appropriées, la persistance de l'effet, la variabilité de la nature et de la puissance des préparations et les potentielles interactions graves avec d'autres médicaments (y compris le tamoxifène, les anticoagulants et les anticonvulsivants).



FR 2021 recommande de ne pas utiliser de phyto-estrogènes chez les femmes ménopausées sous surveillance dans le cadre d'un cancer du sein ou du traitement de bouffées de chaleur liées à la ménopause (Grade A). AWMF 2020 indique également que les femmes qui ont ou qui ont eu un cancer du sein ne doivent pas davantage prendre de phyto-estrogènes (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle).

## 6.1.2. Que disent les études ?

### 6.1.2.1. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène seul versus placebo - Cancer

#### 6.1.2.1.1. Cancer du sein

##### **Estrogen only versus placebo: breast cancer**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, EPAT Estrogen-only trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'cancer du sein'. Les auteurs ont trouvé quatre RCT (WHI, EPAT, ERA, EPEI). Ils n'ont pas regroupé les résultats, essentiellement en raison de l'hétérogénéité des durées des études et des définitions de l'incidence de cancer du sein. Le groupe bibliographique ne présente ici que les résultats de l'étude WHI, car les trois autres essais n'avaient qu'un suivi de courte durée (2 à 3 ans) et qu'ils évaluaient « tout » cancer du sein (plutôt que le cancer du sein « invasif »). Les résultats enregistrés à d'autres échéances de l'étude WHI que celles présentées ici et les résultats des trois autres essais sont repris à l'Annexe 13.1.1 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)). Toutes les conclusions que le groupe bibliographique présente ici reposent sur l'étude WHI.

##### **Cancer du sein invasif**

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'estrogène conjugué équin (CEE) et le placebo pour l'incidence de cancer du sein invasif chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'incidence de cancer du sein invasif chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 6,6 ans et 10,8 ans).

Le CEE a induit un **risque moins élevé** de cancer du sein invasif que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, comme mesuré après un **suivi cumulé (étude et phase post-intervention)** médian allant jusqu'à 20,7 ans.

##### **Mortalité par cancer du sein**

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la **mortalité par cancer du sein** chez des femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE C*)

Le CEE a induit un risque moins élevé de **mortalité par cancer du sein** que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi cumulé médian de **17,7 ans et 20,7 ans**.



### 6.1.2.1.2. Cancer colorectal

<b>Estrogen only versus placebo: colorectal cancer</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, Multiethnic Cohort Study)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'cancer colorectal'. Les auteurs ont trouvé une RCT (WHI) et ont inclus une étude de cohorte prospective de plus grande envergure.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'incidence de cancer colorectal chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE C*)

Gartlehner 2022 a inclus dans sa revue une étude de cohorte prospective intitulée « Multiethnic Cohort Study » (MEC) qui a analysé, dans le cadre d'une étude plus vaste, l'association entre l'utilisation d'estrogène seul et l'incidence de cancer colorectal chez 85.734 femmes ménopausées. Le type d'estrogène n'était pas mentionné, mais les données ont été collectées en 1999-2002 et 2003-2007. Selon l'étude MEC, l'utilisation présente ou passée d'estrogène seul a été associée à un risque moins élevé de cancer colorectal.

### 6.1.2.1.3. Cancer du col de l'utérus

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an et de vastes études de cohortes ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer du col de l'utérus. Les auteurs n'ont trouvé aucune étude.

### 6.1.2.1.4. Cancer de l'endomètre

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer de l'endomètre. Les auteurs ont trouvé 4 études (ERA, EPAT, PEPI, ULTRA). Il n'y a eu aucun cas de cancer de l'endomètre dans les études. Gartlehner 2022 ne discute pas des résultats en raison du risque bien connu d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre associé au traitement estrogénique non compensé.

### 6.1.2.1.5. Cancer de l'ovaire

<b>Estrogen only versus placebo: ovarian cancer</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (Black Women's Health Study)
--

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer de l'endomètre. Les auteurs n'ont trouvé aucune RCT. Ils ont identifié une étude de cohorte prospective : l'étude Black Women's Health Study menée par Bethea en 2017. Le type d'estrogène utilisé n'était pas précisé.

Quelques problèmes méthodologiques limitent notre degré de confiance dans les résultats estimés, le principal étant un risque modéré de biais dû à la confusion et à la classification des interventions.

Après un suivi de 18 ans, il n'y a eu **aucune différence** au niveau de l'**incidence de cancer de l'ovaire** entre les femmes ménopausées qui avaient déjà ou qui n'avaient jamais utilisé d'estrogène. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)



### 6.1.2.1.6. Cancer du poumon

<b>Estrogen only versus placebo: lung cancer</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer du poumon. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'**incidence de cancer du poumon** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)
- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian 6,6 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 13,0 ans.

### 6.1.2.1.7. Lymphome non hodgkinien

<b>Estrogen only versus placebo: Non-Hodgkin's lymphoma</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le lymphome non hodgkinien. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour l'**incidence de lymphome non hodgkinien** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE C*)
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 12,9 ans.

### 6.1.2.1.8. Mortalité totale par cancer

<b>Estrogen only versus placebo: total cancer mortality</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé un estrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour la mortalité totale. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la **mortalité totale** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 7,2 ans). (*GRADE B*)
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 12,9 ans.

## 6.1.2.2. Prévention primaire de maladies chroniques : estrogène + progestatif versus placebo - cancer

### 6.1.2.2.1. Cancer du sein

<b>Estrogen + Progestin versus placebo: breast cancer</b>
---

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, EPHT Estrogen plus progestin trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial)
--





La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'cancer du sein'.

Les auteurs ont trouvé 6 RCT faisant état de l'incidence de cancer du sein. Ils n'ont pas regroupé les résultats, essentiellement en raison de l'hétérogénéité des durées des études et des définitions de l'incidence de cancer du sein. Deux études seulement ont suivi les femmes pendant plus de 4 ans (WHI et HERS), et seule l'étude WHI a fait état du risque de cancer du sein invasif (vs tout type de cancer du sein). Le groupe bibliographique ne présente ici que les résultats de l'étude WHI. Les résultats enregistrés à d'autres échéances de l'étude WHI que celles présentées ici et les résultats des trois autres RCT sont repris à l'Annexe 13.11.1 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)). Seule l'étude WHI a fait état de la mortalité par cancer du sein.

#### Cancer du sein invasif

L'association estrogène conjugué équin (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (AMP) a induit un **risque plus élevé** de cancer du sein invasif que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour le cancer du sein invasif, tel que mesuré après un suivi médian de 2,4 ans et il y a eu un **risque plus élevé** de cancer du sein invasif après un suivi médian de 8,2 ans.

L'association CEE+AMP a induit un **risque plus élevé** de cancer du sein invasif que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un **suivi cumulé** de 19,4 ans.

#### Mortalité par cancer du sein

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la mortalité par cancer du sein chez les femmes ménopausées,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE C*)
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** de 20,3 ans.

### 6.1.2.2.2. Cancer colorectal

#### **Estrogen + Progestin versus placebo: colorectal cancer**

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial, EMS Estrogen plus progestin trial, Multiethnic Cohort Study)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'cancer colorectal'. Les auteurs ont trouvé 4 RCT (WHI, EPAT, ERA, WISDOM). Aucune méta-analyse n'a été réalisée. Le groupe bibliographique ne présente ici que les résultats de l'étude WHI, car les trois autres essais n'étaient que de courte durée et n'ont enregistré que peu, voire pas de cas de cancer colorectal. Les résultats enregistrés à d'autres échéances de l'étude WHI que celles présentées ici et les résultats des trois autres essais sont repris à l'Annexe 13.11.2 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

L'association CEE+AMP a induit un **risque moins élevé** de cancer colorectal invasif que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)

Il n'y a eu **aucune différence** entre le CEE et le placebo pour la mortalité par cancer colorectal chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, ayant subi une hystérectomie et âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE C*)





Gartlehner 2022 a inclus dans sa revue une étude de cohorte prospective intitulée « Multiethnic Cohort Study » (MEC) qui a analysé, dans le cadre d'une étude plus vaste, l'association entre l'utilisation d'une association estrogène + progestatif et l'incidence de cancer colorectal chez 85 734 femmes ménopausées. Le type d'estrogène n'était pas mentionné, mais les données ont été collectées en 1999-2002 et 2003-2007. Selon l'étude MEC, l'utilisation présente ou passée d'une association estrogène + progestatif a été associée à un **risque moins élevé** de cancer colorectal.

### 6.1.2.2.3. Cancer du col de l'utérus

#### Estrogen + Progestin versus placebo: cervical cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer du col de l'utérus. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour l'**incidence de cancer du col de l'utérus** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans).

*GRADE : qualité de preuve FAIBLE*

*Notre niveau de confiance est faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.*

### 6.1.2.2.4. Cancer de l'endomètre

#### Estrogen + Progestin versus placebo: endometrial cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, Danish Sex Hormone Register Study)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer du col de l'utérus. Deux RCT ont estimé l'incidence de cancer de l'endomètre : WHI et HERS. Dans l'ensemble, seules 64 femmes ont présenté un cancer de l'endomètre pendant ces études. Les auteurs ont aussi inclus une vaste étude de cohorte danoise, intitulée : « Danish Sex Hormone Register Study ».

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour l'**incidence de cancer de l'endomètre** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé ayant participé aux études WHI et HERS à la fin de la phase d'intervention (WHI : suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE C*)

Pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans), l'association CEE+AMP a induit un **risque moins élevé de cancer de l'endomètre** que le placebo dans l'étude WHI.

L'association CEE+AMP a induit un **risque moins élevé de cancer de l'endomètre** que le placebo dans l'étude WHI, tel que mesuré après un suivi **cumulé** médian de 13,2 ans. Aucune différence de risque n'a été observée dans l'étude HERS.

Une vaste étude de cohorte rétrospective danoise, basée sur plus de 900 000 femmes âgées de 50 à 79 ans non hystérectomisées a constaté que, par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé d'hormonothérapie, les utilisatrices d'une association estrogène + progestatif avaient un **risque plus élevé** de cancer de l'endomètre. Une stratification par schéma de traitement a toutefois révélé que l'association estrogène + progestatif en schéma combiné continu (**qui a également été utilisée dans l'étude WHI**) n'induisait **pas de risque accru**. En comparaison, un schéma combiné cyclique



augmentait le risque à un niveau statistiquement significatif, au même titre qu'un schéma combiné cyclique long. Aucune différence de risque n'a pu être détectée entre l'usage oral et transdermique.

#### 6.1.2.2.5. Cancer de l'ovaire

##### Estrogen + Progestin versus placebo: ovarian cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, Black Women's Health Study)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer de l'ovaire. Les auteurs ont trouvé 1 RCT : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour l'**incidence de cancer de l'ovaire** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (GRADE C)
- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 13,2 ans.

Gartlehner 2022 a identifié une étude de cohorte prospective reprenant les données de 6 525 femmes noires ménopausées ayant pris un traitement par estrogène + progestatif ou n'ayant jamais utilisé d'hormonothérapie. Pendant les 18 années de suivi, il n'y a eu **aucune différence** au niveau du risque de cancer de l'ovaire.

#### 6.1.2.2.6. Cancer du poumon

##### Estrogen + Progestin versus placebo: lung cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer du col de l'utérus. Deux RCT ont estimé l'incidence de cancer du poumon : WHI et HERS. Seule l'étude WHI a fait état de la mortalité par cancer du poumon.

##### Cancer du poumon

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour l'**incidence de cancer du poumon** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (GRADE B)
- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 14 ans.

##### Mortalité par cancer du poumon

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour la **mortalité par cancer du poumon** chez des femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi cumulé médian de 14 ans.

#### 6.1.2.2.7. Lymphome non hodgkinien

##### Estrogen + Progestin versus placebo: non-Hodgkin's lymphoma

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'lymphome non hodgkinien'. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.



Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour **l'incidence de lymphome non hodgkinien** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)
- telle que mesurée après un suivi cumulé médian de 13,5 ans.

#### 6.1.2.2.8. Mortalité totale par cancer

<b>Estrogen + Progestin versus placebo: total cancer mortality</b>
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)
---

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée  $\geq 1$  an ayant comparé une association estrogène + progestatif à un placebo chez des femmes ménopausées pour le critère d'évaluation 'mortalité totale par cancer'. Les auteurs ont trouvé une étude : l'étude WHI.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association CEE+AMP et le placebo pour **la mortalité totale par cancer** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé,

- telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention (suivi médian de 5,6 ans). (*GRADE B*)
- telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 12,5 ans).
- telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 17,7 ans.

### 6.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

Ces informations se trouvent à la question 2 ([2.1.3.](#)).

## 6.2. Avis de l'expert (Neven 2024) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

### 6.2.1. Introduction

Dès les années 1970, il est clairement apparu que l'utilisation d'hormones féminines pendant la ménopause (THM, anciennement hormonothérapie substitutive) présentait un risque de développer certains cancers (Lobo 2016). Tout d'abord, il a été constaté que l'utilisation « d'estrogènes seuls » pouvait entraîner des lésions bénignes et malignes de l'endomètre. Bien que l'on soupçonnait déjà à l'époque que le recours à un THM présentait également un risque de lésions mammaires bénignes et malignes, il a fallu attendre les années 1990 pour que des études épidémiologiques à grande échelle démontrent réellement ce lien (Lobo 2016). On a longtemps parlé d'un pur « biais de détection », à savoir que les femmes qui prennent des hormones subissent davantage de tests de dépistage et de diagnostic (participation plus importante au dépistage secondaire ; davantage de douleurs mammaires, d'imagerie, de découvertes fortuites de cancer du sein ; davantage de saignements vaginaux et une probabilité plus élevée de biopsie de l'endomètre, et donc davantage de cancers). Entre-temps, l'association entre le THM et le cancer du sein a été largement étudiée, mais malheureusement pas avec les nouvelles préparations (que certains appellent aujourd'hui hormones bio-identiques) ni dans le cadre de grandes études randomisées. Son association avec le cancer du sein est mieux connue de la communauté médicale générale. Cependant, d'autres associations possibles, notamment avec le cancer des ovaires et du côlon, méritent également notre attention.



En outre, il est également important de distinguer les différentes formes de THM utilisées : type d'estrogène, estrogène seul ou associé à la progestérone et à la tibolone, un progestatif aux propriétés estrogènes et androgènes. En outre, nous opérons également une distinction entre les différentes formes systémiques de THM (par voie orale, transdermique) des hormonothérapies vaginales locales pour traiter l'atrophie vaginale. Le texte ci-dessous tente de résumer la littérature actuelle en fonction des différents cancers.

## 6.2.2. THM et carcinome mammaire

### 6.2.2.1. Principes généraux

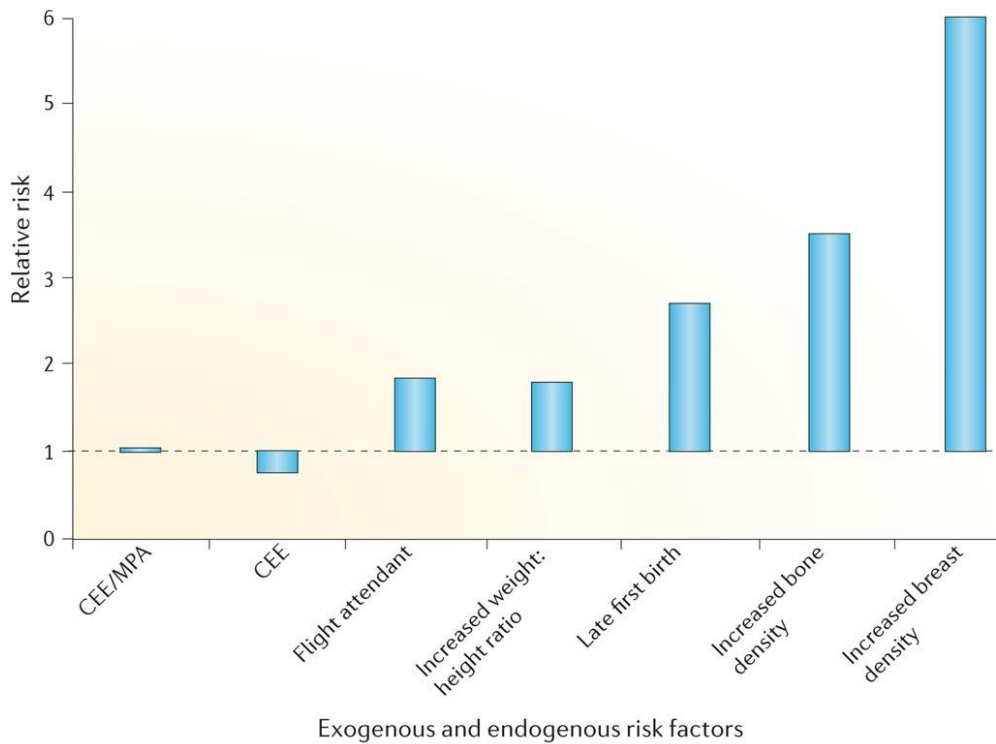
Des études menées par la WHI (Women's Health's initiative) (Anderson 2012) ont montré que l'utilisation uniquement d'estrogènes conjugués dérivés de l'urine de jument n'augmentait pas le risque de développer un cancer du sein (Figure 10). Certaines données suggèrent même que le risque de cancer du sein diminue avec l'utilisation d'estrogènes seuls, mais beaucoup de ces études sous-représentent les patientes présentant un risque accru de cancer du sein (par exemple, les antécédents familiaux). Des études portant sur l'utilisation à long terme d'estrogènes seuls dans le cadre d'un THM montrent toutefois une augmentation transitoire du risque après une période de 3 ans (Vinogradova 2020, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019). En cas d'utilisation à très long terme (>10 ans), ce risque reste présent même longtemps après l'arrêt du THM (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019).

L'utilisation de préparations combinées a révélé un risque accru de développer un cancer du sein (Figure 10) (Anderson 2012), ce qui a été confirmé par la suite par plusieurs autres études. Dans ce cas, le risque relatif dépend de la durée d'utilisation du THM ainsi que du temps écoulé depuis la dernière utilisation (Vinogradova 2020, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019). Ainsi, le risque transitoire augmente au fil des années d'utilisation (Figure 11). Toutefois, en cas d'utilisation prolongée, le risque accru reste présent pendant plus de 10 ans après l'arrêt du THM (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019).

Les risques liés aux nouveaux produits tels que la tibolone ont également été étudiés. Les résultats des études observationnelles, des études contrôlées randomisées et des études cas-témoins sont controversés (Lee 2023), certaines études décrivant une réduction du risque tandis que d'autres font état d'une augmentation marquée du risque de cancer du sein avec la tibolone ; l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause et la mise en route d'un THM jouent peut-être un rôle. Bien que l'on pense généralement que le risque de cancer du sein lié à l'utilisation de la tibolone est plus faible que celui lié à l'utilisation de préparations combinées, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux définir ce risque. Le risque accru de récurrence du cancer du sein après une courte prise de tibolone prouve un lien convaincant (cfr infra).



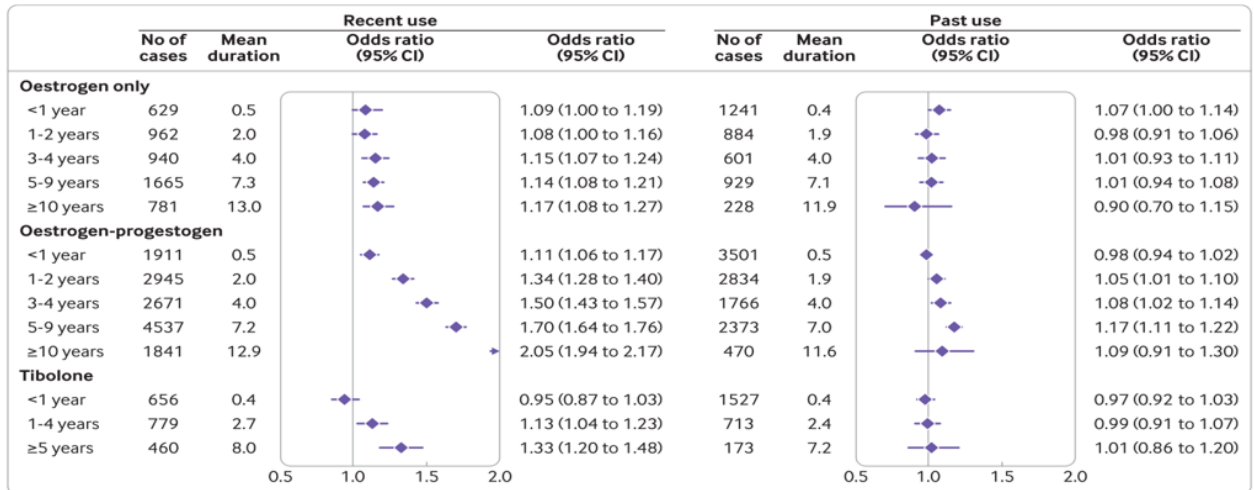
**Figure 10.** Risque relatif de cancer du sein



Nature Reviews | Endocrinology

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

**Figure 11.** Type de risque de cancer du sein



Risque pour les utilisatrices actuelles et les anciennes utilisatrices d'un THM en fonction de la forme de thérapie et de la durée d'utilisation. Figure tirée de Vinogradova et al. 2020 – BMJ (Vinogradova 2020)

### 6.2.2.2. Risque de certains sous-types de cancer du sein

Le cancer du sein étant une maladie hétérogène, le recours à un THM implique des risques différents selon les différentes formes de cancer du sein. Ainsi, le risque transitoire lié à l'utilisation actuelle et récente du THM est principalement observé au niveau des cancers du sein luminal (PAM50) ou cancers du sein positifs pour les récepteurs hormonaux aux estrogènes (immunohistochimie). Outre la différenciation des cancers du sein en fonction de leur sous-type PAM50, une différenciation peut



également être effectuée en fonction du sous-type histologique. La principale forme de cancer du sein est le carcinome invasif non précisé (IBC-NST (Invasive breast carcinoma of no special type)), tandis que le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) se retrouve dans 15 % de l'ensemble des diagnostics de cancer du sein.

Les résultats de la Nurses' Health Study ont montré que le risque de développer un CLI augmentait davantage par rapport à l'IBC-NST, lors de l'utilisation du THM (Kotsopoulos 2010). Lorsque les estrogènes ont été utilisés pendant moins de 5 ans, une augmentation significative du risque relatif n'a été retenue que pour le CLI (RR 1,56, IC 1,01 - 2,42). Pour une utilisation d'une durée de 5 à 10 ans, un risque significativement accru a été retenu à la fois pour l'IBC-NST (RR 1,30, IC 1,17 - 1,45) et pour le CLI, mais ce risque était plus prononcé pour le CLI. De même, lors de l'utilisation du THM combiné, l'effet était plus prononcé pour les CLI (<5 ans RR 2,16, IC 1,52 - 3,06 ; 5-10 ans : RR 3,12, IC 2,41 - 4,05) que pour les IBC-NST (<5 ans RR 1,56, IC 1,36 - 1,78 ; 5-10 ans : RR 1,75, IC 1,57 - 1,95).

### 6.2.2.3. Patientes présentant un risque génétique

Les patientes présentant une mutation BRCA1/2 avérée subissent souvent une salpingo-ovariectomie bilatérale préventive afin d'éviter le développement d'un carcinome ovarien. Des études ont montré que cette population tire un bénéfice en termes de survie de l'utilisation du THM jusqu'à l'âge de la ménopause (51 ans) sans augmenter de manière significative le risque de développer un cancer du sein au cours du processus (Loizzi 2023).

### 6.2.2.4. Patientes ayant des antécédents de cancer du sein

Chez les patientes qui ont des antécédents de cancer du sein, il est conseillé de ne pas utiliser de THM systémique. L'utilisation aussi bien d'un THM combiné que de tibolone augmente le risque de rechute et réduit la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les alternatives au THM pour lutter contre les symptômes de la ménopause chez ces patientes comprennent, entre autres, les alternatives phytothérapeutiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, l'oxybutinine et les antagonistes du NK3R.

En cas d'atrophie vaginale, l'utilisation d'estrogènes topiques peut également être envisagée. Aucune augmentation de la mortalité spécifique au cancer du sein n'est observée pour ces préparations (McVicker 2024). En cas d'atrophie vaginale, l'utilisation d'estrogènes topiques peut également être envisagée. Aucune augmentation de la mortalité spécifique au cancer du sein n'est observée pour ces préparations<sup>8</sup>. Plusieurs guides de pratique autorisent donc l'utilisation d'estrogènes vaginaux après un cancer du sein, mais recommandent de ne les instaurer qu'en concertation avec l'oncologue traitant (Tableau 18) (Pinkerton 2020).

L'utilisation de la prastérone (Intrarosa) chez les patientes ayant des antécédents n'a pas encore fait l'objet d'études approfondies, mais les premiers résultats de l'étude pilote VIBRA indiquent que ce traitement vaginal local serait également sûr chez ces patientes.

**Tableau 18.** recommandations en matière d'utilisation de la thérapie vaginale

Guided pratique	ACOG	NAMS	Endocrine Society
Avis sur l'utilisation de la thérapie vaginale pour traiter le syndrome génito-urinaire	Consultation de l'oncologue conseillé en cas d'antécédents de cancer du sein	Faible dose conseillée, et consultation d'un oncologue en cas d'antécédents de carcinome du sein ou de l'endomètre	Consultation multidisciplinaire impliquant un oncologue

Tableau adapté de 'Pinkerton J. 2020 – NEJM'





## 6.2.3. THM et carcinome endométrial

### 6.2.3.1. Principes généraux

Il est prouvé que les estrogènes augmentent le risque de développer un carcinome de l'endomètre (Figure 12). Il est possible qu'il y ait un effet de dose, mais cela n'a pas encore été suffisamment étudié. Étant donné que la progestérone, par voie orale, transdermique ou intra-utérine, annule cet effet, chez les patientes qui n'ont pas subi d'hystérectomie dans le passé depuis les années 1980, une thérapie combinée est recommandée. Une réduction plus importante du risque est observée en cas d'association continue de progestérone que lorsque la progestérone est prescrite de manière cyclique (Million Women Study Collaborators 2005). Les patientes obèses surtout bénéficient d'une réduction significative du risque grâce à l'utilisation d'un THM combiné continu (Figure 13) (Million Women Study Collaborators 2005). En ce qui concerne la tibolone, une augmentation du risque a également été observée dans l'étude « Million Women Study », mais cette étude n'a pas tenu compte de l'utilisation antérieure d'autres préparations (Million Women Study Collaborators 2005). Dans l'étude prospective LIFT, aucune différence significative n'a cependant été observée en termes de développement d'un carcinome de l'endomètre entre le groupe des patientes recevant de la tibolone et le groupe témoin (Cummings 2008).

Figure 12. Risque relatif de carcinome de l'endomètre en fonction du type de THM

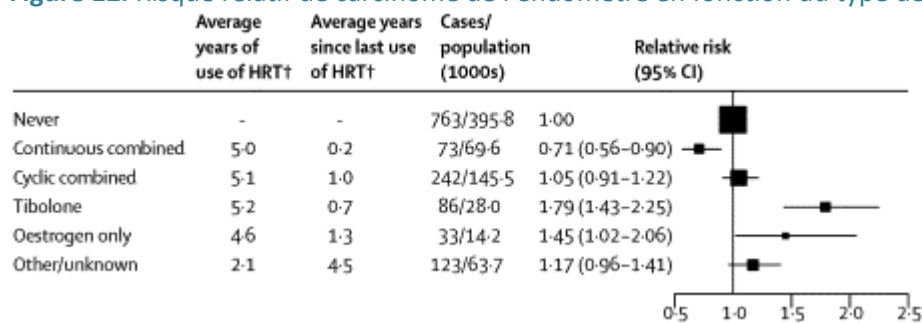


Figure extraite de 'Million Women Study Collaborators 2005 – The Lancet'

Figure 13. Incidence du carcinome de l'endomètre par 1000 femmes selon le type de THM et l'IMC

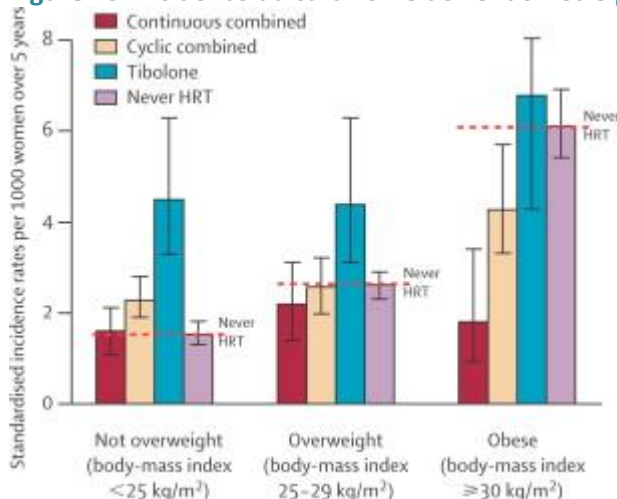


Figure extraite de 'Million Women Study Collaborators 2005 – The Lancet'



### 6.2.3.2. Patientes ayant des antécédents de carcinome de l'endomètre

Selon une méta-analyse récente portant principalement sur des patientes à un stade précoce, l'utilisation à court terme d'un THM est sûre chez les patientes ayant des antécédents de carcinome de l'endomètre (Londero 2021). Encore une fois, on ne dispose ni d'études randomisées ni de données sur la sécurité des estrogènes topiques. Les effets d'une utilisation à long terme dans cette population ne sont pas connus à ce jour. La prudence est donc de mise.

## 6.2.4. THM et carcinome ovarien

### 6.2.4.1. Principes généraux

Des études prospectives ont montré que l'utilisation actuelle et récente d'un THM augmentait de manière significative le risque relatif de développer un carcinome ovarien (Figure 14) (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015). Le risque varie en fonction du sous-type histologique, avec principalement un risque de tumeurs ovariennes séreuses et endométrioïdes. Un risque accru de carcinome ovarien a également été retenu pour la tibolone. On ne dispose que de peu de données fiables sur l'effet de dose et de la durée de son administration. La valeur absolue de ce risque accru au niveau de la population cible du THM (50-60 ans) n'est pas claire.

**Figure 14.** Risque relatif de carcinome ovarien en fonction de l'utilisation actuelle et récente d'un THM

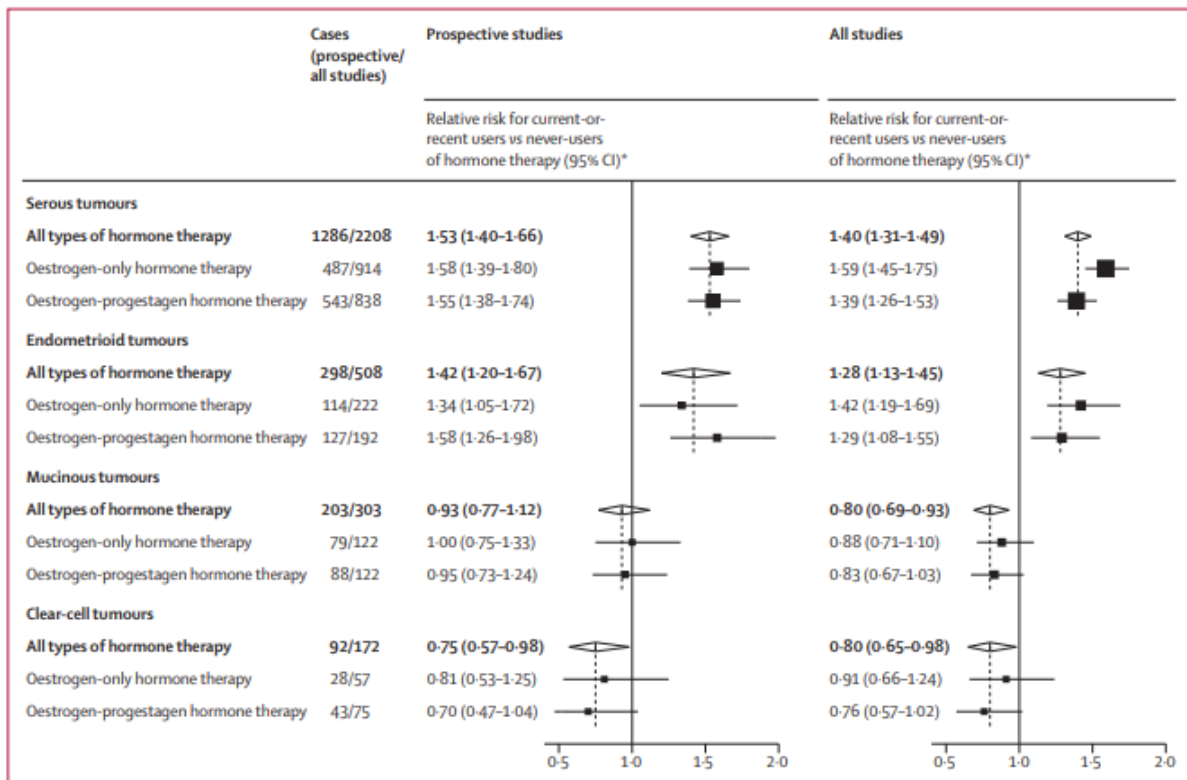


Figure extraite de 'Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015 – The Lancet'





## 6.2.4.2. Patientes ayant des antécédents de carcinome ovarien

L'utilisation du THM chez les patientes traitées pour un carcinome ovarien peut contribuer à atténuer les symptômes de la ménopause lorsqu'ils sont induits par les traitements utilisés (Achimaş-Cadariu 2023). Une méta-analyse a montré que les patientes traitées par THM présentaient une amélioration significative de la survie sans progression (HR 0,73, IC 0,57 - 0,95) et de la survie globale (HR 0,66, IC 0,57 - 0,76). On dispose cependant de peu d'informations sur la sécurité d'utilisation chez les patientes atteintes de tumeurs séreuses borderline, de tumeurs séreuses de bas grade et en cas de debulking sous-optimal chez les patientes atteintes de tumeurs ovariennes.

## 6.2.5. THM et carcinome du côlon

### 6.2.5.1. Principes généraux

Dans la plupart des études, l'utilisation du THM semble entraîner une réduction du risque de carcinome du côlon (Figure 15) (Lin 2012). Pour le THM combiné, cette réduction du risque persiste, même après l'arrêt de l'utilisation, alors que pour le THM avec « des œstrogènes seuls », seule une réduction du risque pendant l'utilisation du THM a été retenue. L'utilisation de la tibolone peut également être associée à une réduction du risque de carcinome du côlon.

Figure 15. Risque relatif de carcinome du côlon par type de THM

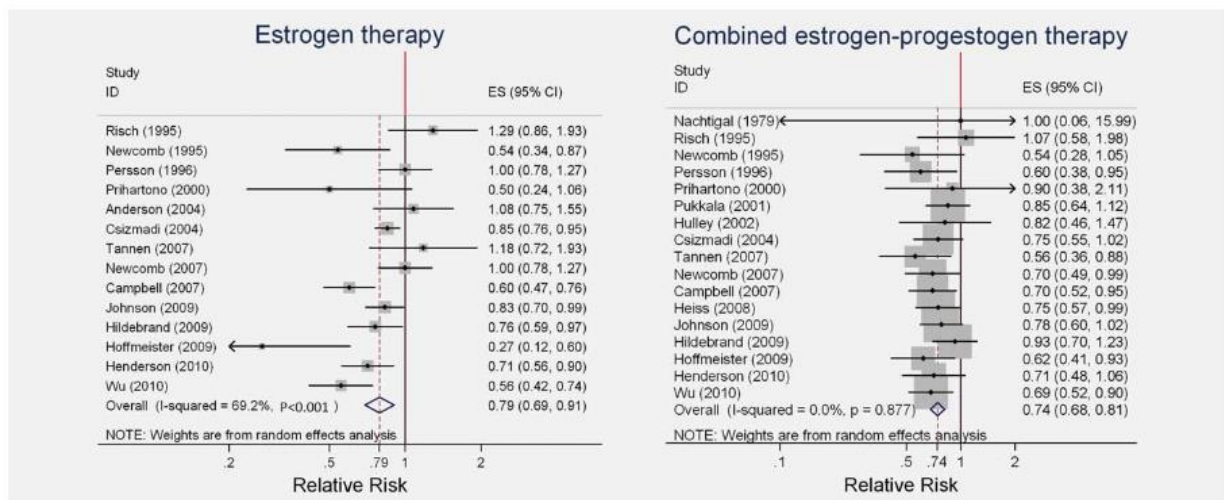


Figure reprise de 'Lin K.J. et al. 2012 – Int J Cancer'

## 6.2.5.2. Patientes ayant des antécédents de carcinome colorectal

Chez les patientes ayant des antécédents de carcinome du côlon, l'utilisation du THM est associée à une réduction de la mortalité. Aussi bien la survie spécifique à la maladie (HR 0,71, IC 0,62 - 0,80) que la survie globale (HR 0,74, IC 0,67 - 0,81) ont été supérieures dans le groupe ayant reçu un THM (Jang 2019). Cependant, chez les patientes ayant arrêté le THM dans le passé, aucune différence n'a été observée par rapport aux patientes n'ayant jamais eu de THM.



## 6.2.6. Discussion

Ainsi, l'utilisation du THM a donc des effets doubles sur l'apparition du cancer, avec une réduction du risque pour le carcinome du côlon, par exemple, mais une augmentation du risque pour le cancer du sein. Le risque relatif de cancer du sein est toutefois plus élevé que celui des autres cancers mentionnés plus haut. Ainsi, l'effet protecteur du THM combiné sera associé à une augmentation relativement plus importante du risque de cancer du sein, ce qui augmentera encore quelque peu le risque global de cancer dans cette population de femmes.

Ceci contraste avec les nombreux autres effets positifs du THM, ce qui rend généralement son utilisation à court terme appropriée chez les femmes souffrant de symptômes ménopausiques. Par conséquent, pour les patientes présentant des facteurs de risque importants de cancer du sein, par exemple lorsque les symptômes de la ménopause sont prononcés, l'utilisation du THM est donc aussi autorisée. Cependant, il est extrêmement important que les risques soient discutés avec les femmes et qu'un suivi et un dépistage du cancer adéquats soient prévus chez ces femmes. Chez les patientes qui ont des antécédents de cancer du sein, il est conseillé d'essayer d'abord des solutions non hormonales et, en cas de symptômes extrêmes et d'effet inadéquat des substances non hormonales, d'instaurer un THM. Il existe un consensus sur la sécurité de l'utilisation locale des estrogènes, même après un cancer du sein, quand les préparations non estrogéniques ne sont pas d'un grand secours.

## 6.2.7. Informations complémentaires de l'expert, reçues par e-mail le 6/6/2024

Au cours du congrès annuel 2024 de l'ASCO, le 4/6/2024, l'étude WHI (CEE + MPA ou CEE versus placebo) a été présentée dans le cadre de l'incidence du cancer de l'ovaire (Chlebowski 2024).

L'incidence du cancer de l'ovaire et la mortalité par cancer de l'ovaire sont significativement plus élevées chez les femmes qui prennent des estrogènes seuls (c'est-à-dire les femmes du groupe posthystérectomie).

L'expert fait valoir qu'il s'agit d'un fait nouveau et également important.

## 6.3. Conclusion du jury

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

La réponse à cette question dépend des facteurs de risque.

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

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



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

#### 6.3.3.1. Cancer du sein

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

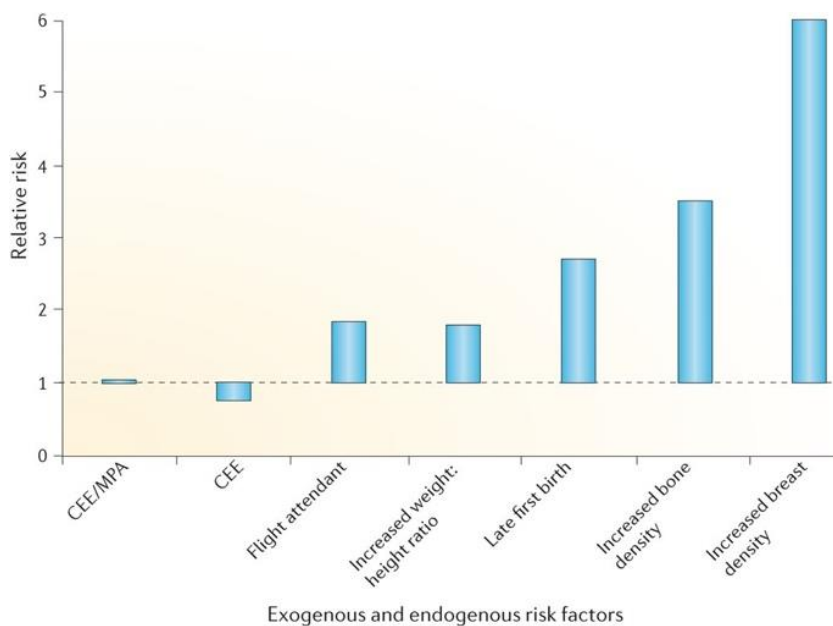
Le risque de rechute est accru par le THM, ce qui fait qu'en cas d'antécédents de cancer du sein, il est recommandé de ne pas démarrer de THM. En cas de symptômes graves et après avoir essayé d'autres options que le THM (par ex. ISRS, oxybutinine, antagoniste du NK3R), il est tout de même possible d'envisager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

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

La figure 10 montre que le THM constitue l'un des facteurs de risque du cancer du sein, mais pas le seul. Il existe des facteurs de risque plus importants pour le cancer du sein, comme l'obésité, l'alcool, le tabagisme, etc.

La figure 16 montre l'augmentation du risque en fonction de l'IMC.

**Figure 10.** Risque relatif de cancer du sein

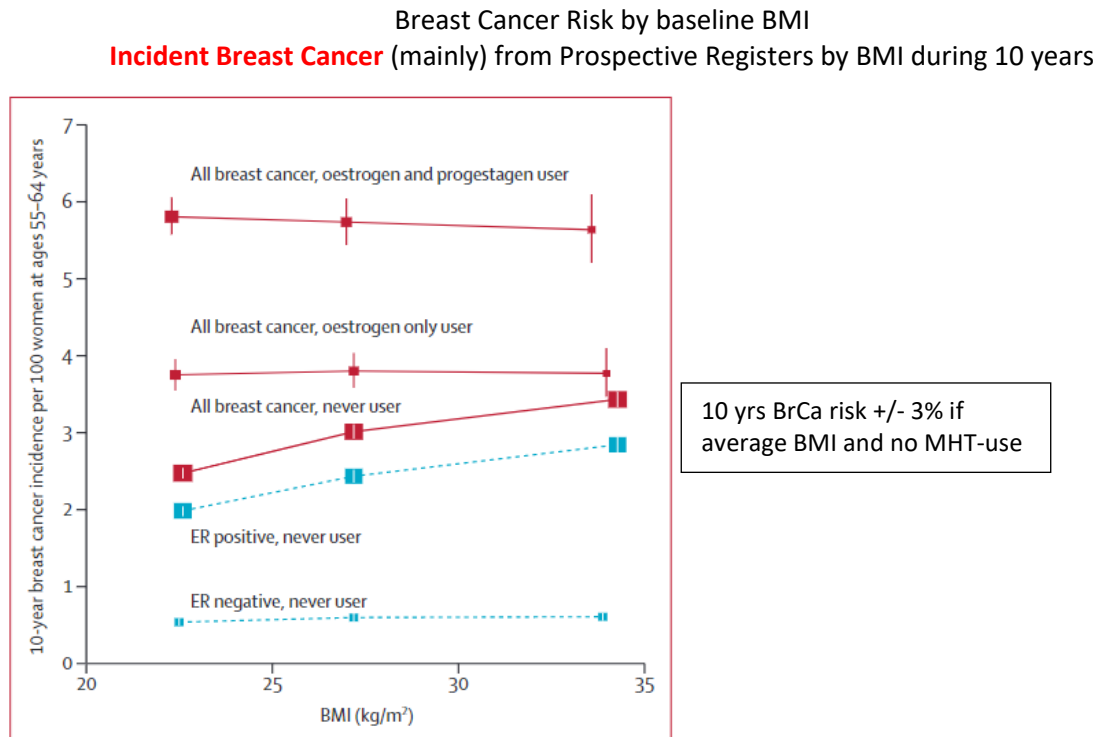


Nature Reviews | Endocrinology

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



**Figure 16.** Incidence du cancer du sein en fonction de l'IMC (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019)



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

ER : récepteurs d'estrogènes

### 6.3.3.2. Charge génétique familiale (BRCA1)

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

### 6.3.3.3. Cancer ovarien

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

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

### 6.3.3.4. Cancer de l'endomètre

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



### 6.3.3.5. Cancer colorectal

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

### 6.3.3.6. Autres cancers gastro-intestinaux

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

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

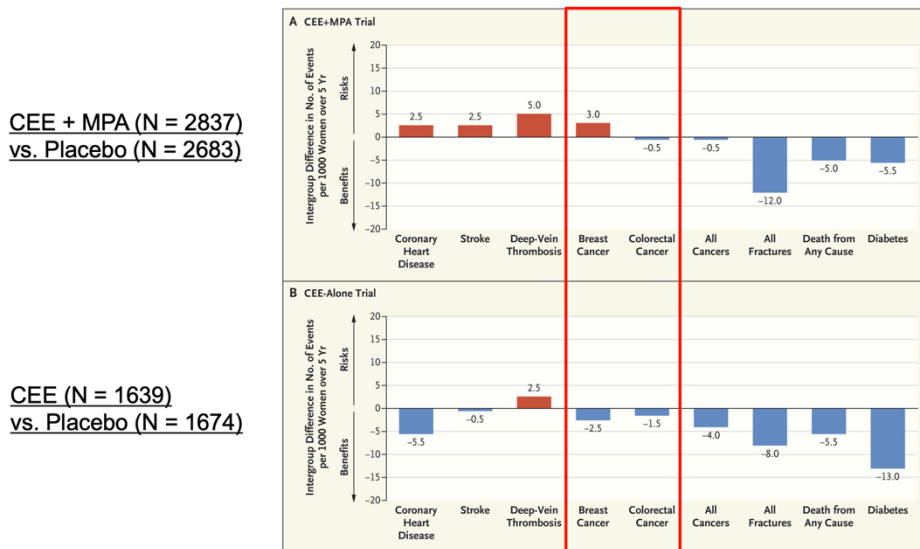
### 6.3.4.1. Généralités

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

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

Figure 17.

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



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



### 6.3.4.2. Cancer du sein

Le THM à base d'estrogènes seuls a un effet protecteur, contrairement au traitement par CEE + MPA. En cas de symptômes prononcés et de facteurs de risque prononcés de cancer du sein, il est tout de même possible de recourir à un THM, car le bénéfice du traitement peut être prépondérant. On



observe 4 cas supplémentaires pour 1000 femmes après 5 ans (ce qui est inférieur au risque accru causé par le fait de fumer 10 cigarettes/par jour, l'alcool et l'obésité).

### 6.3.4.3. Cancer de l'endomètre

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

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

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

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

### 6.3.4.4. En cas d'hystérectomie

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

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

### 6.3.4.5. Cancer ovarien

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

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

### 6.3.4.6. Le THM réduit le risque de cancer colorectal

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

### 6.3.4.7. Cancer du poumon

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

### 6.3.4.8. Cancer du col de l'utérus

Aucune étude n'a été trouvée.



### 6.3.4.9. Lymphome non hodgkinien

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

### 6.3.5. Généralités

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## Partie 7. Populations à risques pour le THM

### Questions pour le jury :

Quelles sont les populations à risques pour le THM ?

- a. Comment y faire face ?
- b. Quelles sont les contre-indications relatives et absolues au THM dans ces populations ?







## 7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune question n'a été posée au groupe bibliographique sur cet élément.

## 7.2. Avis de l'expert (Struyven 2024) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Remarque du jury : compte tenu de l'élaboration extrêmement approfondie du sujet par l'expert, le jury se limite à citer les parties du texte qui, à son avis, sont spécifiquement applicables à la formulation d'une réponse aux questions posées. Le lecteur intéressé peut consulter le texte intégral. Le jury utilise également une numérotation adaptée.

...

### 7.2.1. Traitement de la ménopause chez les patientes à haut risque ?

Sous point « *III. Traitement de la ménopause chez les patientes à haut risque ?* » le jury lit au point B cette liste claire de contre-indications et une décision intéressante sur le THM.

...

#### →Contre-indications ? Quand la balance penche-t-elle de l'autre côté ?

Le THM n'est généralement pas recommandé chez les femmes qui ont des antécédents de :

- Accident vasculaire cérébral ou thrombose veineuse profonde (la voie transdermique peut être acceptée)
- Cancer du sein, cancer de l'endomètre et cancer de l'ovaire (1/3=trompe de Fallope).
- Maladie hépatique sévère
- Porteuses de 5 gènes : ATM (environ 5 %), BRCA1 (cancer du sein 1, début précoce, 4-6 %), BRCA2 (cancer du sein 2, début précoce, 8-10 %), CHEK2 (cancer du sein, de la prostate) et PALB2 (gène encore inconnu).
- Antécédents d'AVC ou d'AIT

Le THM est un traitement complexe qui présente, à la fois, des avantages et des risques. Il doit toujours être individualisé en fonction du profil de santé de la patiente et en concertation avec les prestataires de soins.

### 7.2.2. Quelles sont les femmes les plus exposées aux conséquences d'une carence en estrogènes (progestatifs) et chez lesquelles le traitement devrait être fortement recommandé ?

Sous point « *A. III. C. Quelles sont les femmes les plus exposées aux conséquences d'une carence en estrogènes (progestatifs) et chez lesquelles le traitement devrait être fortement recommandé ?* »

...

#### Les femmes ménopausées prématurément

- Ménopause précoce : les femmes ménopausées avant l'âge de 40 ans, naturellement ou à la suite d'une ablation chirurgicale des ovaires (ménopause chirurgicale), présentent un risque plus élevé de perte osseuse précoce, de maladie cardiovasculaire et éventuellement de déclin cognitif.



- Protection contre les risques précoces : le THM peut contribuer à réduire ces risques en compensant la perte prématurée des estrogènes. (Nudy 2020)

...

## 7.2.3. Qui sont les patientes à haut risque ?

Sous point « III.D. Qui sont les patientes à haut risque ? »

### 7.2.3.1. Arbre de décision et traitement préventif

La mise en balance des avantages et des risques du traitement hormonal substitutif (THM) pour prendre des décisions individualisées, conseiller la patiente et isoler les facteurs de risque absolus et relatifs, éventuellement cumulatifs, implique une évaluation détaillée des facteurs de santé personnels, des avantages potentiels et des risques éventuels.

En fait, il faudrait dresser un tableau des risques pondérés avec les différents rapports de risque.

Voici les principales étapes et considérations à prendre en compte pour prendre des décisions éclairées concernant le THM :

#### 7.2.3.1.1. Évaluation détaillée de l'état de santé

- Antécédents médicaux : examinez les antécédents médicaux personnels et familiaux, y compris les antécédents de cancer, de maladies cardiaques, de caillots sanguins et d'accidents vasculaires cérébraux.
- État de santé actuel : évaluez l'état de santé actuel et les éléments susceptibles d'être affectés par le THM, notamment la santé cardiovasculaire, la densité osseuse et la sévérité des symptômes de la ménopause.
- Les examens cliniques et techniques nécessaires comprennent au minimum une anamnèse et un examen clinique complets et détaillés, une mammographie avec échographie récente, un bilan sanguin complet, éventuellement un duplex artériel du cou, puis, en fonction des résultats, éventuellement un examen cardiologique et une ostéodensitométrie, ou d'autres examens complémentaires ciblés.
- Les facteurs de risque pour le ressenti de symptômes ménopausiques plus importants (Costanian 2020), et donc, par extrapolation selon d'autres études, d'un risque plus élevé de problèmes cardiovasculaires, cancéreux et métaboliques (Ferri 2018, Zhu 2020, Tuomikoski 2017) sont, entre autres, la ménopause tardive, le tabagisme, un faible statut socio-économique, l'ethnicité et un IMC plus élevé, et selon Chung 2021 une ménarche précoce. Il s'agit de facteurs qui influencent le nombre total et les scores totaux de gravité des symptômes ménopausiques. Cette question devra toutefois être étudiée de manière plus approfondie sur un plus grand nombre d'échantillons diversifiés.

Parmi les facteurs complexes qui influencent les symptômes ménopausiques, ceux qui suivent devraient notamment être pris en compte dans les études : le statut socio-économique, comme le statut professionnel et le revenu familial, ainsi que les différences raciales/ethniques, afin que les groupes à risque spécifiques identifiés dans cette analyse, et les groupes raciaux/ethniques spécifiques de femmes d'âge moyen, puissent être pris en compte dans le développement futur d'interventions pour les femmes d'âge moyen et dans la pratique future.

#### 7.2.3.1.2. Comprendre le calendrier et la durée

- Commencer tôt pour permettre aux groupes à haut risque de bénéficier également d'une prévention adéquate : envisager l'hypothèse du calendrier, qui suggère que le fait de commencer le THM plus tôt que le début de la ménopause peut réduire certains risques et améliorer les avantages.
- Durée du traitement :



Discuter de la durée recommandée du traitement hormonal substitutif avec un professionnel de la santé, en la limitant généralement à la période la plus courte possible pour obtenir un soulagement des symptômes, bien que ce facteur nécessite des recherches plus approfondies, notamment en fonction du type et de la composition du traitement hormonal substitutif utilisé. La raison pour laquelle l'utilisation des CEE seuls dans l'étude WHI a montré une baisse marquée de la fréquence du carcinome mammaire (Bluming 2023) est que les CEE seuls réduisent le risque de cancer du sein de 23 %, tout en réduisant les décès par cancer du sein de 40 %. Ils signalent une légère augmentation de l'incidence du cancer du sein avec les CEE et l'acétate de médroxyprogestérone (1 pour 1 000 femmes par an), mais sans augmentation du risque de mortalité par cancer du sein, qui ne se produit pas avec les formes pures d'E2, qui est connu théoriquement (stimulation des récepteurs  $\alpha$ - et  $\beta$  avec les CEE, et uniquement des récepteurs  $\alpha$  avec l'E2 et donc une activité mitotique plus importante (Neubauer 2024)), qui doit être confirmée par des études longitudinales, certainement en combinaison avec les progestérones plus bio-identiques ou avec une progestérone-SERM. D'éventuelles préparations à base d'estérol et d'autres types de formulations de complexes estrogéniques sélectifs tissulaires constituent des pistes potentielles pour le développement futur de médicaments d'hormonothérapie pour un usage à plus long terme. (Wang 2024)

### 7.2.3.1.3. Évaluer les avantages potentiels

- Soulagement des symptômes : évaluer dans quelle mesure les symptômes de la ménopause affectent la vie quotidienne. Le THM peut s'avérer très efficace pour contrôler les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les sautes d'humeur, les fonctions sexuelles et la sécheresse vaginale.
- Santé osseuse : tenir compte du potentiel du THM dans le maintien de la densité osseuse et la réduction du risque de fractures liées à l'ostéoporose, en particulier en cas de risque élevé.
- Bénéfices cardiovasculaires et métaboliques en cas d'instauration précoce : voir plus haut
- Avantages sur le plan mental et cognitif : voir plus haut
- Exigences liées au travail : l'âge, le niveau d'éducation, le type de travail, l'environnement de travail (par exemple, l'agitation, les espaces clos, le bruit, la conception du lieu de travail), le lieu de résidence fixe, les facteurs mentaux (par exemple, le niveau de stress, la charge de travail, le régime de travail), les comorbidités, les symptômes ménopausiques, le temps écoulé depuis la ménopause et l'activité physique ont été démontrés à maintes reprises comme affectant la qualité de vie (QoL) sur le lieu de travail chez les femmes ménopausées. L'accès à un soutien médical et psychologique à bas seuil et l'adaptation individuelle de l'environnement de travail figurent parmi les recommandations à l'intention des employeurs. Une sensibilisation accrue aux besoins spécifiques des femmes ménopausées et de nouveaux programmes de recherche systématiques sont nécessaires (Theis 2023).

Le degré d'épuisement des femmes est lié aux difficultés rencontrées aussi bien dans le travail rémunéré que dans la vie privée. Les processus sous-jacents ne semblent pas refléter des problèmes individuels, mais un ensemble complexe de facteurs au niveau structurel. Les femmes prennent néanmoins diverses mesures individuelles pour réduire leur épuisement, notamment en réduisant leur participation au travail rémunéré. (Verburgh 2024)

### 7.2.3.1.4. Évaluez les risques

- Risques de cancer : Tenez compte du risque légèrement accru de cancer du sein et de l'ovaire, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
- Risques cardiovasculaires : ayez conscience du risque potentiel d'augmentation du nombre de caillots sanguins et des accidents vasculaires cérébraux, en particulier au niveau de certaines formes de THM ou chez les femmes âgées.
- Facteurs de risque personnels : tenez compte de toute prédisposition personnelle, notamment d'antécédents de thrombose ou de cardiopathie.



### 7.2.3.1.5. Envisagez des alternatives et considérez-les, non pas comme exclusives, mais comme pouvant être combinées

- Traitements non hormonaux : à envisager chez les patientes qui présentent un risque élevé en cas de THM : notamment par le biais de changements de mode de vie, de médicaments non hormonaux pour l'ostéoporose et d'autres traitements médicaux pour les symptômes ménopausiques.
- Remèdes naturels et adaptation du mode de vie : l'adaptation du régime alimentaire, l'exercice physique et les suppléments peuvent également aider à gérer les symptômes sans THM et peuvent certainement améliorer les effets à long terme.

### 7.2.3.1.6. Contrôle régulier et ajustement

- Évaluation continue : des rendez-vous de suivi réguliers permettent de contrôler les effets du THM et d'adapter le traitement si nécessaire.
- Suivi des symptômes : notez les symptômes afin d'en discuter avec un professionnel de la santé lors des visites de contrôle, ce qui peut permettre d'ajuster efficacement le plan de traitement.

### 7.2.3.1.7. Concertation et prise de décision partagée

- Collaboration entre les prestataires de soins : travaillez en étroite collaboration avec les prestataires de soins, y compris les gynécologues, les endocrinologues et éventuellement un cardiologue, afin de prendre une décision équilibrée.
- Une prise de décision éclairée : assurez-vous d'être pleinement conscient des avantages et des risques, en comprenant à la fois les risques statistiques (absolus et relatifs) et la manière dont ils s'appliquent à votre situation de santé personnelle. En évaluant minutieusement ces facteurs et en maintenant une communication ouverte avec les prestataires de soins.

...

## 7.2.3.2. Doit-on traiter la population à risque en fonction de l'équilibre avec les complications à long terme ?

...

### 7.2.3.2.1. Classification du risque de THM sur la base de mesures relatives et absolues

**... L'application de ces concepts en termes de risque permet de classer les risques liés à la prescription d'un THM sur la base de critères relatifs et absolus :**

1. Cancer (par exemple, du sein, de l'ovaire) :

- Risque relatif : légèrement accru avec un THM instauré dans le cadre d'un cancer du sein ou de l'ovaire.
- Risque absolu : reste faible chez la plupart des patientes, mais il faut en tenir compte en cas d'antécédents médicaux personnels et familiaux.

2. Maladies cardiovasculaires :

- Risque relatif : augmente avec le THM, en particulier chez les femmes qui entament un THM plus de 10 ans après la ménopause.
- Risque absolu : généralement faible chez les femmes en bonne santé dans la cinquantaine, mais il augmente avec l'âge et les pathologies sous-jacentes.



3. Caillots de sang (thrombo-embolie veineuse) :

- Risque relatif : augmenté, en particulier avec les formes orales du THM.
- Risque absolu : faible en termes absolus, mais important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque tels que l'obésité ou des antécédents de caillots sanguins.

4. Accident vasculaire cérébral (AVC) :

- Risque relatif : augmentation marginale du risque.
- Risque absolu : faible chez la plupart des femmes jeunes et en bonne santé, mais ce risque augmente avec l'âge.

5. Fractures osseuses (dues à l'ostéoporose) :

- Risque relatif : risque réduit en cas d'utilisation d'un THM.
- Risque absolu : le bénéfice en termes de réduction du nombre des fractures peut être significatif, en particulier chez les femmes présentant un risque fracturaire initial élevé.

La compréhension des risques absolus et relatifs permet d'évaluer la sécurité et les avantages du THM ou de tout autre traitement médical, ce qui permet aux individus et aux cliniciens de prendre des décisions plus éclairées et adaptées à leur situation personnelle en matière de santé.

Il convient de dresser un tableau interactif pondéré des risques, qui tient compte du niveau ou de la réduction des risques pour chaque système organique, pour chaque molécule ou combinaison hormonale différente et pour chaque patiente avec ses facteurs de risque ou de bonus individuels.

Les populations les plus exposées au risque d'augmentation de l'incidence du cancer lors de l'utilisation du THM, ou pour lesquelles des considérations spéciales peuvent être nécessaires, et qui sont plus susceptibles d'avoir des contre-indications absolues(A) ou plus susceptibles d'avoir des contre-indications relatives(R), sont les suivantes :



**Tableau 19.** Catégories de types de cancer en fonction du risque oncologique (récidive, progression) du THM

HRT	Advantageous	Neutral (no known negative effect)	Negative effect in certain setting (relative contra- indication)	Disadvantageous (contraindicated)
Breast cancer	-	BRCA 1/2 mutation without breast cancer	-	Breast cancer
Gynecologic cancers	Endometrial cancer (E2 dependent, type I) – E+P advantageous, E-only: neutral	UTERINE • Endometrial cancer (E2 independent type II) • Uterine carcinosarcoma • Uterine adenocarcinoma	Leiomyosarcoma	Endometrial stroma sarcoma
		OVARIAN Ovarian cancer (epithelial, germ cell tumour)	OVARIAN Some ovarian tumours: • endometrioid ovarian cancer (?) • granulosa cell tumour	
	Cervical adenocarcinoma (E+P)	CERVICAL: Cervical cancer (squamous cell)		
		VULVOVAGINAL • Vaginal cancer (squamous cell) (adenocarcinoma??) • Vulvar cancer (squamous cell) (adenocarcinoma??)		
Non-gynecologic cancers	Haematologic malignancies (leukaemias lymphomas)	• Microprolactinoma • Macroprolactinoma (?? – close follow-up required if on HRT)	Brain tumours	Meningioma • Glioma
		Malignant melanoma (local, cutaneous)		Malignant melanoma (advanced, metastatic)
	Colorectal cancer Lung cancer	Kidney cancer	Gastric cancer	Gastric cancer (ER+ PR+)
	Liver (hepatocellular) cancer			
		Thyroid cancer	Bladder cancer	Bladder cancer (ER+)
		Pancreatic cancer		

E : estrogène  
P : progestatif



### 7.2.3.2.2. Ménopause prématurée

Les femmes **prématurément ménopausées**, c'est-à-dire ménopausées avant l'âge de 45 ans, constituent, naturellement, un groupe distinct qui devrait, idéalement, être ajouté, après l'examen des facteurs de risque, aux schémas thérapeutiques discutés dans les chapitres précédents, puisqu'elles ont une période de carence en estrogènes beaucoup plus longue à traverser, qui nécessite de considérer les facteurs de risque avec encore plus de soin, et de choisir encore plus minutieusement la forme et la composition du THM prescrit.

Dans la ménopause prématurée, les mêmes facteurs de risque sont pris en compte que dans la ménopause naturelle et le même choix pondéré de produit est fait en fonction du stade de la ménopause. Là encore, il reste très important de commencer la substitution pendant la période de périménopause et à partir du début de la ménopause.

**Tableau 20.** Schéma de traitement (Brood-van Zanten 2020)

Périménopause ou postménopause	Schéma hormonal	Traitement (par défaut)	
Périménopause avec cycle irrégulier	Contraception hormonale	<b>Estrogènes</b> - Estradiol transdermique 50 µg (Dermestril ou System® 2x/semaine) - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % (Oestrogel®) 1-2 doses, 1x/jour	<b>Progestatifs</b> DIU-LNG 20 µg (Mirena®)
		<b>Combiné</b> - Valérate d'estradiol 1-3 mg/diénogest 2-3 mg (Qlaira®) - Estradiol 1,5 mg/acétate de nomégestrol 2,5 mg (Zoely®)	
Périménopause, aménorrhée, pas de besoin de contraception hormonale	THM séquentiel	<b>Estrogènes</b> - Estradiol transdermique 50 µg (Dermestril ou System®) dispositif transdermique, ½ ou un entier, 2x/semaine - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % (Oestrogel®) 1-2 doses, 1x/jour	<b>Progestatifs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dydrogestérone 10 mg (Duphaston®) 1dd/14 jours</li> <li>• Progestérone 200 mg (Utrogestan®) 1dd 25 dd /12 jours (le soir)</li> </ul>
		<b>Combiné</b> - Estradiol/dydrogestérone 1/10 (Femoston® 1/10)	
Postménopause, si la durée de traitement est plus longue et que le traitement se déroule sans saignement	THM continu	<b>Estrogènes</b> - Estradiol transdermique 50 µg (Dermestril of System®) dispositif transdermique, ½ ou un entier, 2x/semaine - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 sprays, 1x/jour - Estradiol gel 0,06 % (Oestrogel®) 1-2 doses, 1x/jour	<b>Progestatifs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dydrogestérone 10 mg (Duphaston®) 1dd/14 jours</li> <li>• Progestérone 200 mg (Utrogestan®) 1dd 25 dd (le soir)</li> </ul>
		<b>Combiné</b> Estradiol/dydrogestérone 0,5/2,5 ou 1/5 (Femoston Conti® 0,5/2,5 en Femoston Conti® 1/5)	



<b>Périménopause ou postménopause après une hystérectomie</b>	<b>Monothérapie par estradiol</b>	<p style="text-align: center;"><i>Estrogènes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estradiol 50 µg(Dermestril ou System®) , dispositif transdermique, ½ ou un entier, 2x/semaine</li> <li>- Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 sprays, 1x/jour</li> <li>- Estradiol gel 0,06 % (Oestrogel®) 1-2 doses, 1x/jour</li> <li>- Valérate d'estradiol 1 mg (Progynova®)</li> </ul>
<b>Postménopause en cas d'atrophie urogénitale</b>	<b>Estrogènes vaginaux</b>	<p style="text-align: center;"><i>Estrogènes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estriol ovule 0,5 mg ou crème 1 mg/g (Synapause®) 2x/semaine</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estradiol 10 µg (Vagifem®) 2x/semaine</li> </ul>

### 7.2.3.2.3. Femmes avec des antécédents de cancer

#### A. Cancer gynécologique (hormonodépendant : (R))

Les cancers de l'ovaire et de l'endomètre sont particulièrement visés ici, car le THM peut stimuler la croissance des tissus hormonosensibles et potentiellement augmenter le risque de récurrence.

- 2.1.1. Cancer de l'endomètre . . . . .
- 2.1.2. Les sarcomes utérins . . . . .
- 2.1.3. Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve .
- 2.1.4. Cancer vulvo-vaginal . . .

Les cancers de l'ovaire et de l'endomètre sont particulièrement visés ici, car l'HTM peut stimuler la croissance des tissus hormono-sensibles et potentiellement augmenter le risque de récurrence. Sur la base des données recueillies, issues d'une méta-analyse de 2021, et des études publiées au cours des 20 dernières années, il semble que **l'utilisation du bon type de THM chez les survivants correctement sélectionnés de cancers gynécologiques (cancer épithélial de l'ovaire - EOC, cancer de l'endomètre, carcinome épidermoïde du col de l'utérus) soit sûre et efficace**. Huit études rétrospectives et une seule étude randomisée ont analysé les résultats des survivantes du cancer de l'endomètre qui ont eu recours à l'hormonothérapie après leur opération, tandis qu'il existe quatre études rétrospectives et une étude randomisée sur les survivantes d'un cancer de l'ovaire. Les études portent pour certaines sur de petits nombres et bien que les études relatives au cancer de l'endomètre analysent principalement des femmes atteintes d'un cancer de stade précoce, certaines études portant sur les survivantes du cancer de l'endomètre et du cancer de l'ovaire font l'objet d'un suivi étroit. Il semble que les avantages associés à l'amélioration de la qualité de vie résultant de l'utilisation d'un THM approprié chez les survivantes d'un cancer gynécologique prédominent sur les craintes infondées de récurrence dans certains groupes de patientes. (Brzozowska 2021)

Les études randomisées de la Women's Health Initiative ré-examinées en 2017 n'ont pas non plus trouvé de **risque de mortalité toutes causes confondues** associé ou plus élevé chez les femmes ménopausées ayant reçu un traitement hormonal à base de CEE plus MPA pendant une durée moyenne de 5,6 ans ou de CEE seuls pendant une durée moyenne de 7,2 ans. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire ou par cancer au cours d'un suivi cumulé de 18 ans. (Manson 2017)

On estime qu'environ 1,3 million de nouveaux cas de cancer gynécologique sont diagnostiqués chaque année dans le monde. Pour 2018, les totaux annuels prévus étaient les suivants : col de l'utérus 569.847, endomètre 382.069, ovaire 295.414, vulve 44.235 et vagin 17.600. Les traitements comprennent l'hystérectomie avec ou sans salpingo-ovariectomie bilatérale, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ils peuvent entraîner une perte de la fonction ovarienne et, chez les femmes de moins de 45 ans, une ménopause précoce. (Reesa 2020)





Le traitement du cancer gynécologique a un impact significatif sur la qualité de vie des femmes, car il implique généralement l'ablation de l'utérus et des ovaires, tous deux au cœur de la féminité d'une femme, tandis que la radiothérapie et la chimiothérapie, qu'elles soient utilisées comme traitement primaire ou comme traitement adjuvant postopératoire, entraînent l'ablation de la fonction ovarienne si les ovaires n'ont pas été enlevés.

L'arrêt soudain de l'activité ovarienne entraîne l'apparition aiguë des symptômes de la ménopause, qui peuvent être plus invalidants que ceux résultant du vieillissement naturel, et dont les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les insomnies, les sautes d'humeur, la sécheresse vaginale, la baisse de la libido, le malaise et un sentiment général d'apathie sont les plus fréquents. Environ 25 % des cancers gynécologiques surviennent chez des femmes pré- et périménopausées, dont un grand nombre seront ménopausées à la suite de leur traitement. Il existe également des survivantes du cancer gynécologique qui ne sont pas ménopausées en raison de la stratégie de traitement, mais qui le seront en raison du vieillissement naturel.

L'ovariectomie bilatérale ou de chimio- ou radiothérapie ont aussi d'autres conséquences chez les femmes préménopausées, qui ont longtemps été et restent ignorées de nombreux médecins, aveuglés par les projecteurs braqués à fond sur le cancer. Cela concerne principalement des conséquences plus sévères qui ne sont pas comparables à celles de la ménopause naturelle et qui, avec l'amélioration des traitements contre le cancer et l'allongement de la survie des patientes, deviennent de plus en plus importantes. Pour n'en citer que quelques-unes qui peuvent devenir importantes en cas de privation d'estrogènes à long terme : mortalité plus élevée, taux plus élevés de cancer colorectal et de cancer du poumon, troubles circulatoires, troubles cognitifs, maladie de Parkinson, troubles mentaux, ostéoporose et troubles sexuels.

Une longue période de carence en estrogènes en préménopause est associée à une détérioration de la qualité de vie. Grâce aux progrès des soins oncologiques, les taux de survie augmentent pour de nombreuses tumeurs malignes, y compris les tumeurs gynécologiques. L'amélioration de la qualité de vie devient donc de plus en plus importante.

Il devient donc de plus en plus important de répondre, sur la base de données EBM, à la question de savoir si l'hormonothérapie de substitution, en tant que traitement le plus efficace des symptômes de la ménopause, peut être recommandée, d'une part, aux femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale en raison d'un **cancer gynécologique** et, d'autre part, aux femmes chez lesquelles la fonction ovarienne s'est arrêtée suite à la prise de médicaments, d'une intervention chirurgicale ou radiothérapeutique, liés à un **cancer du sein**.

Les femmes **ménopausées prématurément** constituent, naturellement, un groupe distinct qui devrait, idéalement, être ajouté, après l'examen des facteurs de risque, aux schémas thérapeutiques discutés dans les chapitres précédents, puisqu'elles ont une période de carence en estrogènes beaucoup plus longue à traverser.

Le personnel médical qui s'occupe de ces femmes appartenant aux **2 premiers groupes mentionnés** se demande si l'utilisation d'une estrogénothérapie ou d'estrogènes et de progestatifs pour traiter les symptômes de la ménopause ne risque pas de réactiver les dépôts tumoraux et donc d'augmenter le taux de récurrence et, par conséquent, de réduire le taux de survie global de ces femmes. Les données disponibles ne confirment néanmoins pas ces inquiétudes.

Une revue de 2022 (Mittra 2022) a cherché à comprendre l'utilisation des hormones dans le traitement des cancers gynécologiques. L'hormonothérapie est de plus en plus utilisée dans ce traitement ces dernières années, en raison des effets secondaires importants de la chimiothérapie. Le traitement hormonal du cancer inclut la prise de médicaments qui inhibent l'activité biologique ou réduisent les taux hormonaux pour prévenir ou réduire la croissance des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie inhibe la production d'hormones ou empêche les hormones de provoquer la multiplication et la division des cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de l'aromatase, les anti-estrogènes, les progestatifs, les antagonistes des récepteurs des estrogènes, les agonistes de la GnRH et les progestatifs sont utilisés efficacement comme traitements du cancer de la vulve, du cancer du col de l'utérus, du cancer du vagin, du cancer de l'utérus et du cancer de l'ovaire, et certains d'entre eux qui ont des propriétés SERM, peuvent agir comme des hormones de substitution dans d'autres



organes plutôt, mais cela dépasse le cadre de cet argument. Traiter les effets secondaires de la privation hormonale créée par ces traitements dans ces cancers sensibles aux hormones est un exercice très difficile d'équilibre entre les risques et les bénéfices.

Le traitement hormonal substitutif présente également un taux de réussite élevé. En particulier, le remplacement des progestatifs et des estrogènes est associé à une réduction de l'incidence des cancers gynécologiques chez les femmes infectées par le papillomavirus humain (HPV). L'activation des estrogènes via la fonction de transcription du récepteur des estrogènes alpha peut être favorisée ou réduite par les produits géniques du HPV. L'hormonothérapie (Danforth 2007) est couramment administrée aux patientes qui font des récurrences de tumeurs malignes gynécologiques ou métastatiques hormonodépendantes, mais les taux de réponse et les résultats thérapeutiques ne sont pas uniformes.

Cette revue met en évidence l'utilisation de l'hormonothérapie dans le traitement des cancers gynécologiques et identifie les lacunes dans les connaissances actuelles.

Cette revue met en évidence l'utilisation de l'hormonothérapie dans le traitement des cancers gynécologiques et identifie les lacunes dans les connaissances actuelles.

Le THM est neutre dans le cancer de l'endomètre de type II, le carcinome utérin et l'adénosarcome, certains cancers de l'ovaire, le carcinome épidermoïde du col de l'utérus, du vagin et de la vulve, le prolactinome, le cancer du rein, le cancer du pancréas et le cancer de la thyroïde [63]. Le complexe estrogénique sélectif tissulaire avec bazédofifène/CEE constitue toutefois un traitement hormonal possible pour les femmes postménopausées.

Ces études semblent confirmer que l'estrogénothérapie après le traitement d'un cancer gynécologique n'a pas d'influence négative sur les résultats des survivantes du cancer de l'endomètre et de l'ovaire et que l'estrogénothérapie peut être considérée comme une option thérapeutique plausible chez les survivantes qui souffrent beaucoup de leurs symptômes ménopausiques. Il est prudent de ne pas proposer d'estrogénothérapie aux survivantes d'un sarcome du stroma endométrial et aux femmes atteintes d'une tumeur à cellules granuleuses des ovaires. Les cancers de la vulve, du vagin et du col de l'utérus ne sont pas considérés comme hormonodépendants et une thérapie à base d'estrogènes peut donc être administrée. (Manson 2017)

Le traitement hormonal (comme traitement du cancer) est une option thérapeutique prometteuse pour les patientes atteintes de tumeurs malignes gynécologiques récurrentes, dont l'objectif principal est de prolonger la vie (plutôt que de la guérir). Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés pendant de longues périodes avec encore moins de lésions cumulatives, car ils sont généralement bien tolérés. Des études antérieures ont montré un large éventail de propriétés fonctionnelles et de taux de réponse. Le TH est souvent considéré comme « moins puissant » que la chimiothérapie, mais il peut être tout aussi utile dans certains types de cancer gynécologique. Le traitement hormonal est considéré comme une thérapie « systémique », car il affecte l'ensemble de l'organisme et peut éventuellement avoir des effets stimulants sur d'autres parties de l'organisme.

Outre la prévention de certains cancers gynécologiques (du col de l'utérus, de la vulve et du papillomavirus), le THM (traitement hormonal substitutif/traitement hormonal de la ménopause, pour traiter la déprivation hormonale) a montré son potentiel dans le traitement des symptômes postménopausiques. Des études récentes ont montré que les THM, notamment la thérapie combinée avec un progestatif et un estrogène ou la monothérapie par estrogène, étaient bénéfiques pour les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose et de certaines affections concomitantes.

Le TH peut arrêter ou ralentir la progression du cancer et réduire les risques de récurrence. L'utilisation du TH dans le traitement des maladies gynécologiques est très importante pour les futures générations et pour favoriser une vie en bonne santé. D'autres études et essais cliniques doivent être menés pour découvrir de nouveaux avantages du TH dans le traitement des cancers gynécologiques.

La position de l'European Menopause and Andropause Society (EMAS) et de l'International Gynecologic Cancer Society (IGCS) sur la gestion de la ménopause après un cancer gynécologique est la suivante :



« Des données limitées suggèrent que les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre de bas grade à un stade précoce peuvent envisager l'administration d'estrogènes par voie systémique ou topique. Cependant, le traitement hormonal de la ménopause peut stimuler la croissance tumorale chez les patientes dont la maladie est plus avancée, et des approches non hormonales sont recommandées. Les sarcomes utérins peuvent être hormonodépendants et, par conséquent, un test des récepteurs d'estrogène et de la progestérone doit être effectué pour décider si une thérapie hormonale de la ménopause ou des stratégies non hormonales doivent être utilisées. Les données limitées disponibles suggèrent que le traitement hormonal de la ménopause, systémique ou topique, ne semble pas être associé à un préjudice et ne réduit pas la survie globale ou sans maladie chez les femmes atteintes d'un carcinome épithélial de l'ovaire non séreux et de tumeurs germinales. La prudence est de mise avec le traitement hormonal de la ménopause systémique et local chez les femmes atteintes de tumeurs séreuses à cellules granuleuses en raison de leur caractère hormonodépendant, et des options non hormonales sont recommandées comme traitement initial. Il n'existe aucune preuve de contre-indication à l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause systémique ou topique pour les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, du vagin ou de la vulve, car ces tumeurs ne sont pas considérées comme hormonodépendantes. »

...

## **B. Les femmes qui ont des antécédents de cancer du sein**

### *B.1. Cancer du sein : risque différentiel versus effet protecteur ?*

Le THM et son association avec le cancer du sein ont fait l'objet d'études approfondies, révélant une relation complexe dans laquelle le type de THM, la durée d'utilisation et les facteurs individuels des patientes influencent de manière significative les niveaux de risque.

Certains résultats montrent que le métabolisme des cellules cancéreuses du sein évolue vers un phénotype plus glycolytique et lipogénique en réponse au traitement hormonal combiné, ce qui peut contribuer à un état d'adaptation métabolique plus important pour la survie des cellules.

L'interprétation erronée de l'étude WHI (Women's Health Initiative) a entraîné une peur irrationnelle de la substitution hormonale féminine, tant dans la population générale que parmi les professionnels de la santé, ce qui a conduit à déconseiller purement et simplement la substitution hormonale féminine, contrairement à toute autre défaillance endocrinienne d'un organe, pour laquelle on a automatiquement recours à une substitution, sauf en cas de contre-indications explicites.

Cette conclusion semblait logique et sûre, car elle partait du principe que cette position n'était certainement pas nuisible, alors que la décision de prescrire des estrogènes avec ou sans progestatifs comporterait des risques oncologiques et thrombo-emboliques et pourrait même donner lieu à des poursuites judiciaires en cas de complication potentiellement liée à ces derniers.

En revanche, on savait, déjà avant les résultats de la WHI, que la ménopause précoce et l'hypogonadisme réduisaient l'espérance de vie des femmes de plusieurs années en raison d'effets sur le squelette et le système cardiovasculaire et d'une fréquence plus élevée de cancer colorectal, et que cet effet négatif était corrélé à la durée de la période d'hypo-estrogénie.

Par conséquent, envisager un THM devrait aussi être obligatoirement s'accompagner de preuves et les risques et l'absence de bénéfices préventifs devraient être très soigneusement évalués par rapport aux risques du THM. Quoi qu'il en soit, le risque oncologique du THM est extrêmement difficile à évaluer. (Deli 2020) Cette étude est une recherche détaillée sur l'influence du THM sur le risque de cancer du sein et les effets protecteurs potentiels de différentes formes de thérapie : voir le tableau ci-dessus (Deli 2020)



HRT	Advantageous	Neutral (no known negative effect)	Negative effect in certain setting (relative indication)	Disadvantageous (contraindicated)
Breast cancer	-	BRCA 1/2 mutation without breast cancer	-	Breast cancer

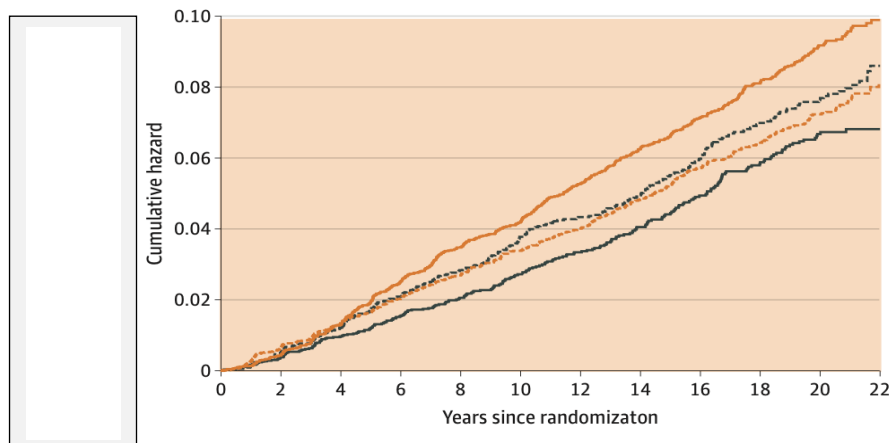
Si les associations (Cancer 2019) sont largement causales, alors pour les femmes de poids moyen dans les pays développés, 5 ans de THM, à partir de l'âge de 50 ans, augmenteraient l'incidence du cancer du sein à l'âge de 50-69 ans d'environ une sur 50 utilisatrices de préparations à base d'estrogènes et de progestatifs quotidiens, d'une sur 70 utilisatrices de préparations à base d'estrogènes et de progestatifs intermittents, et d'une sur 200 utilisatrices de préparations à base d'estrogènes seuls. Les dépassements correspondants à 10 ans de THM seraient environ deux fois plus importants.

Ces résultats incitent donc encore à la prudence, mais ils ouvrent aussi des controverses, qui n'ont pas encore été expliquées. Et ensuite, la conclusion reprise plus haut se répète:

La progestérone micronisée, en combinaison avec des estrogènes, est capable de prévenir l'hyperplasie endométriale et n'augmente pas le risque de TEV et d'accident vasculaire cérébral lorsqu'il est utilisé avec des estrogènes transdermiques. La progestérone micronisée ne semble pas affaiblir les bénéfices cardiovasculaires des estrogènes et il est probablement plus sûr que les progestatifs. **Le problème du cancer du sein est une préoccupation majeure et, selon des études observationnelles, les schémas de THM contenant de la progestérone micronisée sont associés à un risque significativement plus faible de cancer du sein que ceux contenant des progestatifs.** (Gompel 2020)

La même remarque s'applique aux CEE et aux préparations à base d'E2 : étant donné qu'il existe une différence très nette entre la fréquence du cancer du sein chez les utilisatrices de CEE seuls, chez lesquelles la fréquence du cancer du sein a été réduite de manière significative par rapport au placebo (rapport de risque [HR], 0,78) (Association 2020), et d'autres études utilisant d'autres formes d'E2 pur (stimulant purement les récepteurs  $\alpha$ ), ce point doit être clarifié dans le cadre d'études ultérieures.

**Figure 18.** Estimations de Kaplan-Meier pour l'association du THM avec le cancer du sein invasif au cours du suivi cumulatif



The overall median length of follow-up for participants receiving conjugated equine estrogen (CEE) alone was 16.2 years (interquartile range [IQR], 9.1-20.8 years) and 20.7 years (IQR, 19.7-21.7 years) for those participating in extension II; for participants receiving CEE plus



medroxyprogesterone acetate (MPA), the overall median length of follow-up was 18.9 years (IQR, 10.5-21.0 years) and was 20.7 years (IQR, 19.8 – 21.7) for those participating in extension II. Summary statistics are from a Cox proportional hazards regression model stratified by 5-year age group, randomization status in the dietary trial, prior hormone therapy use, race/ethnicity, randomization year, and study phase (time-dependent). The *P* value corresponds to a 2-sided stratified score (log-rank) test.

HR indicates hazard ratio.

***Des indications suggèrent un effet différent entre un THM avec E2 ou progestérone et un THM avec des CEE ou des progestatifs et dans ce cadre, des indications d'un profil de sécurité potentiellement plus favorable avec l'E2 dans le domaine cardiovasculaire, et avec les CEE dans le domaine du cancer du sein, ainsi qu'avec progestérone dans tous ces domaines.*** (Graham 2022)

...

## ***B.2. Qui sont les patients à haut risque : au sein du groupe de cancer (ajouté par le jury)***

### ***B.2.1. Les femmes en rémission de cancers hormonodépendants***

L'augmentation de la population des femmes âgées s'accompagne de celle des femmes ménopausées : une estimation précise de la population ménopausée est une information essentielle pour les prestataires de soins de santé, car avec l'âge, l'incidence de tous les cancers est susceptible d'augmenter. Le traitement hormonal substitutif (THM) s'est avéré très efficace pour soulager les symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, la dyspareunie, les troubles sexuels et l'insomnie, ainsi qu'au niveau de la prévention de l'ostéoporose. D'après des données précliniques, les estrogènes et la progestérone seraient impliqués dans l'induction et la progression du cancer du sein et de l'endomètre. De même, dans le cas du carcinome épithélial de l'ovaire (CEO), la pathogenèse semble être au moins partiellement hormonale. Le THM est-il possible chez les survivantes d'un cancer gynécologique ? Les données de la littérature sont controversées. De nombreux cliniciens restent réticents à prescrire un THM à ces patientes en raison de la crainte d'une rechute et du risque de développer une maladie coronarienne ou un cancer du sein. L'instauration d'un THM nécessite obligatoirement une consultation oncologique détaillée afin d'individualiser le traitement en fonction des risques et des avantages potentiels ainsi qu'un suivi étroit. Nous sommes néanmoins d'avis que les médecins qui appliquent scrupuleusement le consentement éclairé, peuvent envisager individuellement de prescrire un traitement par THM pour minimiser les symptômes de la ménopause et les maladies associées à la baisse hormonale. (Angioli 2018)

Dans lequel il existe une différence de risque entre les patientes atteintes d'un cancer du sein ER et PR-positif et d'un cancer triple négatif.

Les risques excessifs de cancer du sein augmentaient progressivement avec la durée d'utilisation et étaient plus élevés pour les préparations estro-progestatives que pour les préparations à base d'estrogènes seuls ; pour les estro-progestatifs pendant la période de 5 à 14e ans, ils sont plus importants en cas d'utilisation quotidienne qu'en cas d'utilisation moins fréquente de progestatifs (RR 2,30, 2,21-2,40 versus 1,93, 1,84-2,01 ; hétérogénéité  $p < 0,0001$ ).

Pour une préparation donnée, les RR au cours des années 5 à 14 de l'utilisation actuelle étaient beaucoup plus élevés pour les tumeurs à récepteurs d'estrogènes positifs que pour les tumeurs à récepteurs d'estrogènes négatifs.

Ces résultats indiquent que les SERM, en association avec des CEE, présentent une pharmacologie différente et que, par conséquent, les associations avec d'autres SERM et des préparations d'estrogènes peuvent ne pas produire les mêmes effets bénéfiques que ceux observés au niveau clinique en associant le bazédoxifène à des CEE.

En recrutant des peptides cofacteurs sur ER-alpha par des composants des CEE et un mélange contenant les 10 principaux composants des CEE, avec ou sans trois SERM différents, des études ont montré qu'un recrutement différentiel de peptides cofacteurs sur ER-alpha se produit par les composants individuels des CEE à l'aide d'un test multiplex d'interaction récepteur nucléaire-peptide



cofacteur. Il semble que l'estrone et l'équiline soient des agonistes partiels par rapport au 17 $\beta$ -estradiol dans le recrutement de peptides cofacteurs vers ER-alpha. Les CE étaient également plus puissants que le 17 $\beta$ -estradiol dans la médiation de l'interaction de l'ER-alpha avec les peptides cofacteurs.

Enfin, de manière concordante avec ces résultats biochimiques, le 17 $\beta$ -estradiol et les CEE, ainsi que les combinaisons SERM/CEE, ont montré des schémas de régulation génique différents dans les cellules MCF-7. En outre, le bazédoxifène a montré l'antagonisme d'un ensemble unique de gènes régulés par des CEE et a diminué l'expression de plusieurs gènes régulés par les CEE, dont l'expression était efficacement antagonisée par deux autres SERM.

### *B.2.2. Mutations génétiques à haut risque de cancer du sein*

#### a) Lesquelles ?

Les risques cumulés associés à la présence de mutations génétiques à haut risque pour le cancer du sein impliquent principalement plusieurs gènes clés, notamment BRCA1, BRCA2 et d'autres tels que PALB2, PTEN et TP53

...

#### b) Impact des différents influenceurs

La présence de ces mutations ne garantit pas l'apparition d'un cancer du sein, mais elle augmente considérablement le risque par rapport à la population générale.

Les risques peuvent considérablement varier en fonction de facteurs individuels et familiaux, et il est recommandé de prévoir une consultation génétique pour comprendre les risques personnels et envisager des mesures préventives.

L'impact des hormones, en particulier des estrogènes et de la progestérone, sur le risque de cancer du sein chez les porteuses de mutations génétiques à haut risque est un domaine d'étude important. Ces hormones peuvent influencer le développement et la progression du cancer du sein en affectant la croissance cellulaire et les mécanismes de réparation de l'ADN.

Plusieurs facteurs hormonaux et autres influencent le risque de cancer du sein chez les porteuses de mutations génétiques :

...

### *B.2.3. Considérations relatives à l'utilisation et au suivi*

1. Évaluation du risque individuel : les décisions relatives au THM doivent inclure une évaluation approfondie des antécédents médicaux personnels et familiaux, y compris des facteurs génétiques tels que les mutations BRCA1 ou BRCA2.
2. Durée du traitement : afin de minimiser le risque de cancer du sein, il est généralement recommandé de limiter l'utilisation du THM à la durée la plus courte nécessaire à la prise en charge des symptômes de la ménopause.
3. Dépistage régulier : les mammographies et autres examens des seins doivent faire partie intégrante du suivi de la santé de toutes les femmes sous THM, afin de permettre une détection et un traitement précoces d'éventuelles anomalies mammaires.

### *B.2.4. Conclusion*

1. La décision d'instaurer un THM chez les patientes à haut risque de cancer hormonodépendant doit être prise au cas par cas, en évaluant soigneusement les avantages potentiels du soulagement des symptômes de la ménopause par rapport aux risques, notamment au risque de cancer du sein, mais aussi une réduction du risque de cancer de l'ovaire et une protection cardiovasculaire avec certaines combinaisons d'hormones. Une concertation régulière avec les prestataires de soins de santé, l'évaluation personnalisée des risques et le respect des





recommandations en matière de dépistage du cancer du sein sont des éléments essentiels de la gestion de la santé pendant le THM.

2. Des études prospectives et transgénérationnelles devraient permettre de mieux identifier les facteurs de risque (Clavel-Chapelon 2015):

Une banque de matériel biologique a été créée qui regroupe des échantillons de sang de 25.000 femmes et des échantillons de salive de 47.000 autres femmes. Le vieillissement de la cohorte E3N a permis d'étudier les facteurs associés aux maladies et troubles liés à l'âge, ainsi que la survie à la maladie. La nouvelle cohorte complémentaire E4N (Epidemiology 4 kKnowledge), composée des enfants et petits-enfants de la cohorte E3N et des pères des enfants, permettra aux chercheurs d'examiner les périodes clés de la vie au cours desquelles l'exposition aux facteurs environnementaux influe le plus sur le risque de maladie ultérieure. Les données des cohortes E3N et E4N seront utilisées pour étudier les maladies et les facteurs de risque à l'aide d'une approche transgénérationnelle. Les demandes de collaboration sont les bienvenues, en particulier celles liées aux maladies rares.

#### 7.2.3.2.4. Les femmes souffrant de problèmes cardiovasculaires (athéromatose, crise cardiaque, cardiomyopathie...)

Le traitement hormonal postménopausique a été extrêmement populaire pendant de nombreuses années en tant que traitement pour de nombreuses pathologies, y compris la prévention des maladies cardiovasculaires. Les résultats négatifs de la Women's Health Initiative (WHI) ont mis fin à la prescription généralisée du traitement hormonal TH pendant près de 20 ans.

Les conclusions de l'étude WHI ont été largement et injustement appliquées à toutes les formulations hormonales, y compris les traitements modernes à base d'hormones bio-identiques. Bien que la santé du système cardiovasculaire soit indiscutablement liée au statut estrogénique, le traitement hormonal composé d'une combinaison d'hormones n'est actuellement pas recommandé pour la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. À la suite des résultats plus positifs des études récentes et de la réévaluation de l'étude WHI, le traitement hormonal est redevenu une question que les spécialistes des maladies cardiovasculaires doivent aborder avec leurs patientes.

Une analyse scientifique rigoureuse est nécessaire pour expliquer le paradoxe de la cardioprotection conférée par les hormones ovariennes endogènes par rapport à la cardiotoxicité apparente induite par le traitement hormonal (hypertension).

...

#### **Quels troubles cardiovasculaires sont considérés comme un facteur de risque pour un THM ?**

...

Facteurs de risque de survenue de maladies cardiovasculaires

##### *1. Cigarettes*

...

##### *2. Augmentation de la tension artérielle ou hypertension*

...

Pendant des années, le THM a été considéré comme contre-indiqué chez les femmes ménopausées souffrant d'hypertension, et beaucoup de ces femmes ont été exclues du THM parce qu'on craignait que le THM ait un effet défavorable sur la tension artérielle. Cette perception était principalement due aux effets des contraceptifs oraux, en particulier des estrogènes, sur l'augmentation de la tension artérielle. Il existe des différences entre la formulation et les doses des préparations



d'estrogènes utilisées soit comme contraceptifs oraux chez les femmes pré- ou périménopausées (qui utilisent des doses élevées d'estrogènes synthétiques), soit comme THM chez les femmes ménopausées (qui utilisent de faibles doses "de remplacement" des estrogènes naturels). (Felmeden 2000)

Malgré des données contradictoires dans la littérature, il semble que les élévations « spectaculaires » de la tension artérielle après la ménopause puissent avoir des causes supplémentaires, voire sous-jacentes, autres que l'augmentation de l'âge.

L'absence de production d'estrogènes endogènes peut jouer un rôle important dans l'élévation de la tension artérielle postménopausique. La vasodilatation dépendante de l'endothélium est également réduite chez les femmes ménopausées, et s'améliore après l'administration d'estrogènes exogènes, ce qui indique l'implication des estrogènes dans la régulation de la tension artérielle. L'estrogénothérapie substitutive à court terme améliore la vasodilatation endothélium-dépendante médiée par le flux chez les femmes ménopausées. Cette amélioration peut être médiée par un effet direct des estrogènes sur la fonction vasculaire ou peut être induite par une modification du métabolisme des lipoprotéines. (Lieberman 1994)

Une étude finlandaise a montré une augmentation de la tension artérielle chez les femmes subissant une ovariectomie par rapport aux femmes du même âge dont les ovaires n'ont pas été retirés. Les estrogènes, ou plutôt leur absence, semblent donc être impliqués dans la pathogenèse de l'élévation de la tension artérielle postménopausique.

Des analyses de sous-groupes ont permis d'identifier des effets cliniques différentiels du THM, en fonction du moment de son instauration, de la maladie sous-jacente, du type de régime et de la voie d'administration. Ces résultats suggèrent que la maladie sous-jacente et le moment choisi doivent être soigneusement pris en compte avant d'instaurer un traitement chez les femmes ménopausées.

L'utilisation du THM chez les femmes hypertendues a été limitée par la crainte perçue d'un effet hypertensif causé par les similitudes présumées entre le THM et les contraceptifs oraux. Les données disponibles jusqu'à présent suggèrent au moins un effet neutre, sinon légèrement antihypertenseur, du THM sur la tension artérielle. Les mécanismes sous-jacents de la modification de la pression artérielle avec le THM, en particulier les effets sur le système rénine-angiotensine, restent controversés.

#### **Conclusion :**

Les données disponibles suggèrent que le THM peut être prescrit en toute sécurité aux femmes souffrant d'hypertension, sous réserve d'une surveillance attentive et le plus tôt possible après l'apparition des symptômes de la ménopause. Il faut néanmoins également tenir compte d'autres questions telles que les modifications du profil lipidique, le poids corporel et les préoccupations concernant l'augmentation du risque de cancer du sein, ainsi que l'association avec les événements thrombo-emboliques. (Felmeden 2000)

#### *3. Cholestérol et artériosclérose ou athéromatose*

...

#### *4. Cardiopathie*

...

### 7.2.3.2.5. Les femmes atteintes du syndrome métabolique - diabète sucré - obésité

#### *1. Poids et appétit - Métabolisme*

...

En conclusion, le THM semble contrecarrer la tendance à la prise de poids liée à l'âge plutôt que de la provoquer. Les mécanismes impliqués contribuent tous à un bilan énergétique négatif, notamment une réduction de l'apport énergétique, une augmentation de la dépense énergétique liée à l'activité physique et une augmentation de la dépense énergétique au repos. La crainte largement répandue





que le THM seul provoque une prise de poids n'est pas fondée. Au contraire, on pourrait même affirmer que le THM augmente le métabolisme. (Weidlinger en Stute 2024)

## 2. Insulinorésistance et THM

L'insulinorésistance est étroitement associée au diabète sucré. D'autre part, l'augmentation de la graisse viscérale à la ménopause est également associée à l'IR, ce qui expose les femmes diabétiques ménopausées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Les rapports concernant les effets du THM sur l'insulinorésistance sont contradictoires.

Le THM a été associé à une augmentation statistiquement significative de la sensibilité à l'insuline. Des recherches cliniques de plus grande envergure seront nécessaires pour comprendre si le THM peut améliorer l'insulinorésistance et l'homéostasie du glucose chez les femmes diabétiques, en particulier lorsqu'il est instauré peu de temps après le début de la ménopause.

### 7.2.3.2.6. Les femmes ayant des antécédents de thrombose, d'embolie, d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'autres affections thrombo-emboliques

Étant donné que le THM peut légèrement augmenter le risque d'**accident vasculaire cérébral** en raison de l'administration orale d'estrogènes, il doit être utilisé avec prudence chez les femmes présentant ces pathologies. Le THM peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins et peut donc être contre-indiqué chez ces personnes en fonction du degré de risque. Le THM est un traitement complexe qui comporte à la fois des avantages et des risques. Il doit toujours être adapté au profil de santé individuel et être établi en concertation.

Le traitement de substitution estrogénique avec ou sans progestatif est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les femmes ménopausées. L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif transdermique avec de faibles doses d'estrogènes n'a pas été associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, contrairement à l'administration par voie orale d'estrogènes seuls ou en combinaison avec un progestatif. L'administration par voie transdermique d'un traitement hormonal substitutif peut offrir une alternative plus sûre à la voie orale. (Renoux 2010b)

Bien que la *voie d'administration des estrogènes soit désormais largement reconnue comme un déterminant important du risque de TEV*, il est de plus en plus évident que les progestatifs peuvent moduler le risque de TEV lié aux estrogènes. L'Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group (ESTHER), une étude cas-témoins menée en France, a montré, outre un risque significativement accru de TEV pour l'E2 oral par rapport aux estrogènes transdermiques, qu'il n'y avait pas d'association significative de TEV avec le P micronisé et les prégnanes, mais un risque quatre fois plus élevé de TEV lorsque des norprégnanes, tels que l'acétate de nomégestrol, étaient utilisés en association avec le THM. (Canonic 2007, Gompel 2020)

La Study of Norpregnanes of Coagulation (SNAC) est une étude transversale menée entre 2006 et 2007 en France sur des femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans traitées par E2 transdermique en association avec des norprégnons ou de la P micronisée. Bien que la P micronisée n'affecte pas l'hémostase, les norprégnons peuvent induire une résistance à la protéine C (APC) et activer la coagulation (Canonic 2010, Gompel 2020)

**Conclusion** : l'utilisation du THM transdermique avec de faibles doses d'estrogènes ne semble pas augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral. Toutefois, la présence d'effets perturbateurs résiduels ne peut pas être totalement exclue dans le cadre de l'interprétation de ce résultat. (Renoux 2010b)



### 7.2.3.2.7. Les femmes présentant un risque élevé de troubles cognitifs

...

1. *Risque de dépression - troubles cognitifs et de l'humeur*

...

2. *Troubles du sommeil*

...

3. *Maladie d'Alzheimer (AD)*

...

4. *Démence vasculaire (VD)*

...

5. *Prolactinomes*

...

### 7.2.3.2.8. Les femmes présentant une pathologie hépatique ou qui présentent un risque de cancer colorectal

...

### 7.2.3.2.9. Les femmes présentant une maladie auto-immune

1. *M.S. (sclérose en plaques)*

2. *Polyarthrite rhumatoïde*

### 7.2.3.2.10. Les femmes présentant un risque d'ostéoporose

Bien que le THM puisse contribuer à prévenir la perte osseuse et les fractures, la décision de l'utiliser peut dépendre des facteurs de risque individuels et de la possibilité d'autres solutions plus sûres.

Les femmes qui ont des antécédents familiaux d'ostéoporose ou de perte osseuse : elles peuvent envisager un THM pour protéger leurs os, mais là encore, il est essentiel de peser les risques.

\* *Les estrogènes* sont connus pour prévenir la perte osseuse en raison de leur effet inhibiteur physiologique sur la résorption du tissu osseux par les ostéoclastes. Il a été démontré que l'acétate de noréthistérone prévient la résorption osseuse chez les femmes ménopausées sans ajout d'estrogènes. Des doses élevées de MPA entraînent une diminution partielle de la résorption osseuse (The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory panel 2017 ; Stanczyk 2013). Certains ont rapporté un effet bénéfique de P et de MPA sur les os (avant 1990).

\* Dans une sous-étude de l'étude KEEPS (n = 76), la prise de CEE par voie orale ou d'E2 transdermique associée à la prise cyclique de P micronisé par voie orale pendant 4 ans a empêché la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) volumétrique corticale et l'augmentation de la porosité corticale au niveau du radius distal observées avec le placebo (Farr 2013). D'autres études ont montré des améliorations de la DMO avec des schémas similaires de THM avec du P micronisé (Prestwood 2003 ; Riis 1987).



### 7.2.3.2.11. Autres comorbidités à prendre en compte

#### À absolument investiguer de manière plus approfondie :

- Saignements vaginaux inexpliqués
- Cancer du sein connu ou suspecté
- Maladie hépatique aiguë
- Diagnostic actif de thrombo-embolie
- Maladies cardiovasculaires aiguës
- Accident vasculaire cérébral récent
- Grossesse

#### Comorbidités relativement importantes :

- Hypertension
- Tabagisme
- Obésité
- Lipidémie élevée ou risque de maladie cardiovasculaire
- Calculs biliaires

## 7.2.4. Recommandations générales de traitement et de restrictions chez les patientes à haut risque

*Sous point « E). Recommandations générales de traitement et de restrictions chez les patientes à haut risque » :*

### 7.2.4.1. Ménopause précoce

Les femmes qui ont une ménopause prématurée ou précoce, soit après une salpingo-ovariectomie bilatérale, soit en raison d'une insuffisance ovarienne primaire, ont une perte précoce d'estrogènes et d'autres hormones ovariennes. Les conséquences à long terme d'une ménopause prématurée ou précoce comprennent des effets négatifs sur la cognition, l'humeur, la santé cardiovasculaire, osseuse et sexuelle, ainsi qu'un risque accru de mortalité précoce. Il a été démontré que l'utilisation d'un THM réduit certains de ces risques, mais pas tous. C'est pourquoi plusieurs associations médicales recommandent un THM au moins jusqu'à l'âge naturel de la ménopause. Il est important d'individualiser le THM chez les femmes présentant un déficit précoce en estrogènes, et des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour se rapprocher des concentrations physiologiques chez les femmes préménopausées. Il est également important d'aborder l'impact psychologique d'une ménopause précoce et d'envisager les options de fertilité et le besoin éventuel de contraception, si les ovaires sont intacts.

**Conclusion**— Les femmes qui subissent une ménopause prématurée ou précoce devraient recevoir un THM individualisé et des conseils personnalisés. (Faubion 2015)



### 7.2.4.2. Moment de l'instauration du THM

Le moment d'instauration d'un THM s'est avéré constituer un facteur critique dans l'évaluation des risques cardiovasculaires. Conformément à « l'Hypothèse de la fenêtre temporelle critique », les femmes symptomatiques en bonne santé qui ont commencé un THM alors qu'elles avaient moins de 60 ans, ou qui se trouvaient dans les 10 ans suivant le début de la ménopause, ont montré une réduction du risque de maladie cardiaque coronarienne (CHD) et de la mortalité toute cause. En particulier, le traitement par THM a été associé à une amélioration des signes infracliniques d'athérosclérose.

Chez les femmes âgées de plus de 60 ans, plus de 10 ans après la fin de la ménopause, et chez celles présentant des facteurs de risque tels que des antécédents de maladies cardiovasculaires, de TEV et de cancer du sein, les risques liés à un HTM sont susceptibles de l'emporter sur les bénéfiques, et il convient d'envisager des thérapies alternatives pour les symptômes de la ménopause, y compris des médicaments non hormonaux. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3 constituent une nouvelle option thérapeutique dont l'efficacité a été démontrée dans des études de phase 3. Ce médicament est en attente d'approbation par la FDA. Il est impératif de poursuivre les recherches dans le domaine des maladies cardiovasculaires, de la TEV et du risque de cancer chez les personnes transgenres qui utilisent des hormones exogènes à l'âge moyen, car de nombreuses personnes transgenres ont besoin de thérapies hormonales d'affirmation du genre pendant une période prolongée. Des données supplémentaires sont nécessaires sur la physiologie de la transition ménopausique, sur la manière d'optimiser la formulation et la dose du THM (par exemple, l'utilisation de formulations transdermiques pour réduire les effets thrombotiques et métaboliques) et sur l'identification d'autres nouvelles thérapies pendant cette période, tout en minimisant les risques pour la santé à l'avenir.

### 7.2.4.3. Traitement préférentiel chez les patientes à risque

L'utilisation de faibles doses d'estrogènes oraux réduit le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV).

En outre, l'application hormonale transdermique réduit considérablement le risque cardiovasculaire par rapport à l'administration orale.

L'impact du THM sur le système cardiovasculaire est influencé par des facteurs inhérents au régime spécifique ou par des facteurs inhérents à la patiente. C'est pourquoi l'individualisation des soins est nécessaire.

Conclusion : le calcul du risque cardiovasculaire doit être pris en compte par les cliniciens pour exclure les patientes à haut risque cardiovasculaire chez lesquelles un THM est contre-indiqué. Afin d'obtenir un traitement sûr et efficace, il est important d'évaluer les risques et les bénéfiques dans le cadre d'une approche centrée sur la patiente et basée sur les caractéristiques individuelles, l'état de santé et les préférences personnelles.

### 7.2.4.4. Points d'attention relatifs dans le cadre de la prescription d'un THM

***Un THM peut avoir des effets défavorables sur certaines pathologies.***

Envisagez un ajustement de la posologie et de la voie d'administration, une surveillance supplémentaire et, le cas échéant, soulignez l'importance d'un ajustement/traitement adéquat de la pathologie :



- Myomatose utérine, endométriose ou antécédents d'hyperplasie endométriale (THM toujours combiné estrogène+progestatif en continu)
- Asthme
- Diabète sucré
- Hypertension
- Migraine
- Épilepsie
- Otosclérose
- Antécédents de thrombose
- Maladies auto-immunes, en particulier avec atteinte vasculaire
- Troubles de la fonction hépatique ou cholélithiase
- Hypertriglycéridémie familiale
- Dyslipidémie

#### **Contre-indications (relatives) à un THM**

- Présence ou suspicion de cancer du sein ou d'antécédents de cancer du sein. À déterminer éventuellement en concertation avec l'oncologue dans certaines situations
- Méningiome (contre-indication à l'administration de progestatifs)
- Thrombo-embolie active ou récente (artérielle ou veineuse), post-thrombose ou présence d'une thrombophilie, à moins d'une anticoagulation efficace en cours.
- Maladies hépatiques (cirrhose, hépatite, porphyrie, LES)
- Saignements vaginaux anormaux (toujours préalablement rechercher la cause) Risques d'un THM (à long terme)
- Cancer du sein : il n'existe aucune preuve d'une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans lorsqu'elles utilisent de l'estradiol et de la progestérone naturelle ou de la dydrogestérone. Chez les femmes de plus de 50 ans, ce THM n'entraîne pratiquement pas d'augmentation du risque de cancer du sein. Cela, toutefois à condition qu'il soit utilisé 5 ans maximum et qu'il n'y ait pas d'autres facteurs de risque tels qu'un IMC élevé, une consommation excessive d'alcool, etc.
- Carcinome de l'endomètre : l'utilisation de progestérone naturelle ou de dydrogestérone pendant moins de 5 ans n'augmente pas le risque de carcinome de l'endomètre. Veillez à ce que le dosage et la durée de la prise du progestatif soient adéquats (voir schémas et dosages).
- Carcinome ovarien : faible risque supplémentaire.

...

## 7.3. Conclusion du jury

Remarque préalable du jury :

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

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

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



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

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

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

#### Contre-indications au THM

- (Des antécédents/Une présence/Une suspicion de) cancer hormonosensible :
  - Cancer du sein
  - Cancer de l'endomètre
  - Cancer ovarien
- Le méningiome (contre-indication aux progestatifs)
- Une thromboembolie active ou récente (artérielle ou veineuse), post-thrombose ou présence d'une maladie thrombophilique, à moins d'une anticoagulation actuelle efficace
- Les maladies du foie (cirrhose, hépatite, porphyrie, LED)
- Les saignements vaginaux anormaux (toujours rechercher la cause au préalable)
- Les facteurs de risque génétiques et familiaux : porteuses des gènes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 et PALB2
- Les maladies coronariennes (MC)
- Un AVC ou AIT

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

### 7.3.2. Comment y faire face ?

#### Traitement préférentiel chez les patientes à risque

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



## Personnalisation du THM → individualisation des soins

### Arbre décisionnel pesant les avantages et les inconvénients

#### 1. Évaluation de santé détaillée

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

#### 2. Calendrier et durée

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

#### 3. Évaluer les bénéfices potentiels

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

#### 4. Évaluer les risques

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

#### 5. Évaluer les solutions alternatives

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

#### 6. Contrôle et ajustements réguliers

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

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

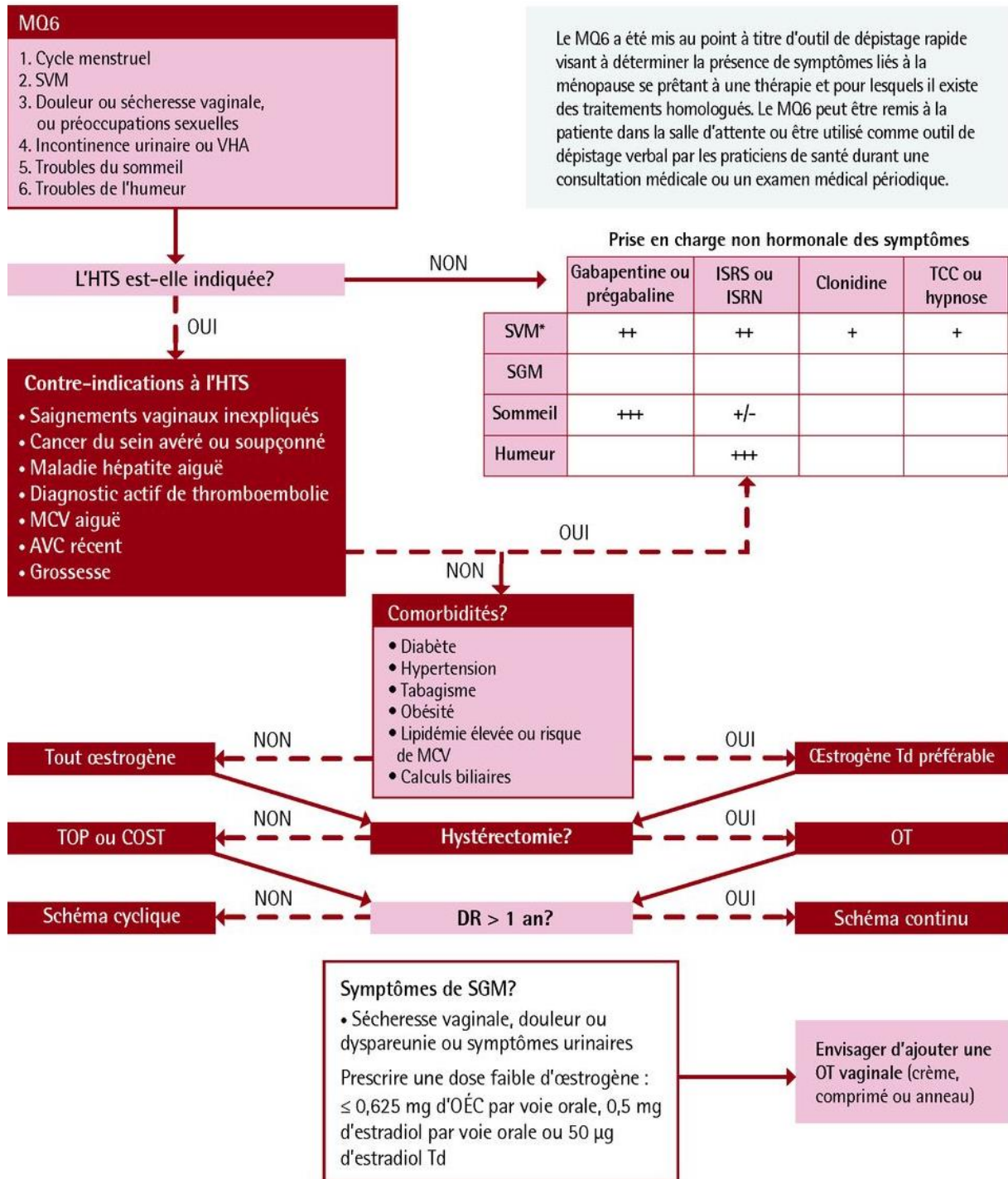
- **Collaboration dispensateurs de soins** : Collaborer avec des gynécologues, endocrinologues, cardiologues, oncologues... pour prendre des décisions équilibrées.
- **Processus de décision éclairé** : Veiller à ce que la patiente soit parfaitement informée des bénéfices et des risques, qu'ils soient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





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

**Figure 19.** Algorithme factuel de la prise en charge des symptômes de la ménopause (Canadian Family Physicians, vol. 63, avril 2017)



TCC—thérapie cognitivo-comportementale, OÉC—œstrogène équin conjugué, MCV—maladie cardiovasculaire, TOP—thérapie par œstrogène-progestatif, OT—œstrogénothérapie, SGM—syndrome génito-urinaire de la ménopause, DR—dernières règles, HTS—hormonothérapie substitutive, MQ6—Menopause Quick 6, VHA—vessie hyperactive, ISRN — inhibiteur du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, ISRS—inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, Td—transdermique, COST— complexe d'œstrogène sélectif de tissu, SVM—symptômes vasomoteurs, AVC—accident vasculaire cérébral.  
\*Données obtenues auprès de la North American Menopause Society<sup>5</sup>.





### 7.3.3. Risques relatifs et absolus de THM

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

- Cancer (par ex. du sein, ovarien) :
  - Risque relatif : Légèrement accru.
  - Risque absolu : Faible, mais dépend des antécédents médicaux personnels et familiaux.
  
- Maladies cardiovasculaires :
  - Risque relatif : Augmenté, en particulier en cas de démarrage tardif du THM.
  - Risque absolu : Généralement faible pour les femmes en bonne santé dans la cinquantaine, augmente avec l'âge et les affections sous-jacentes.
  
- Caillots de sang (Thromboembolie veineuse) :
  - Risque relatif : Augmenté en cas de THM oral.
  - Risque absolu : Faible, mais important pour les femmes présentant des facteurs de risque tels que l'obésité ou des antécédents de caillots sanguins.
  
- Accident vasculaire cérébral :
  - Risque relatif : Augmentation marginale.
  - Risque absolu : Faible pour les femmes jeunes et en bonne santé, augmente avec l'âge.
  
- Fractures osseuses (Ostéoporose) :
  - Risque relatif : Réduit en cas d'instauration d'un THM.
  - Risque absolu : Bénéfice significatif chez les femmes présentant un risque accru de fractures.



# Partie 8. Traitements non hormonaux

## Questions pour le jury :

Quels sont les traitements non hormonaux existants dans le cadre de la ménopause ?

- a. Quel est leur effet scientifiquement démontré/prouvé ?
- b. Quels sont leurs effets indésirables et leurs risques ?





## 8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### Phytothérapies et traitements non pharmacologiques

##### Phyto-estrogènes

Selon la recommandation d'AWMF 2020, la TCC, les isoflavones et les préparations à base de Cimicifuga (cimicaire) peuvent être utilisées pour les symptômes vasomoteurs (niveau de preuve 1b, grade de recommandation 0, force de consensus ++). AWMF 2020 ajoute par ailleurs la recommandation de différencier les préparations à base de Cimicifuga. Contrairement aux produits qui contiennent de la Cimicifuga (p. ex. compléments alimentaires), les médicaments approuvés contenant de la Cimicifuga ont prouvé leurs bénéfices. Dès lors, seuls les médicaments approuvés contenant de la Cimicifuga doivent être recommandés (grade de recommandation : A (isopropanolische Cimicifuga-Arzneimittel), B (ethanolische Cimicifuga-Arzneimittel) ; niveau de preuve : 1b (isopropanolische Cimicifuga-Arzneimittel), 2b (ethanolische Cimicifuga-Arzneimittel)).

NICE upd 2019 recommande d'expliquer aux femmes que certaines preuves indiquent que les isoflavones ou la Cimicifuga peuvent soulager les symptômes vasomoteurs, qu'il existe de nombreuses préparations disponibles, que leur sécurité n'est pas clairement établie, que les différentes préparations peuvent varier et que des interactions avec d'autres médicaments ont été signalées.

NICE upd 2019 recommande en outre d'expliquer aux femmes que l'efficacité et la sécurité d'hormones bio-identiques composées sur mesure (définies comme étant des associations hormonales d'origine végétale qui sont chimiquement similaires ou structurellement identiques aux hormones naturelles et que le pharmacien prépare conformément aux instructions du prescripteur) ne sont pas connues, de même que d'expliquer aux femmes qui souhaitent essayer des thérapies à base de compléments alimentaires que la qualité, la pureté et la composition de ces produits peuvent ne pas être connues.

D'après FR 2021, les données de la littérature ne permettent pas de recommander l'utilisation d'extraits de phyto-estrogènes pour la prise en charge des bouffées de chaleur liées à la ménopause (Grade B). FR 2021 déclare que la génistéine, le yoga et l'hypnose (+ certains traitements pharmacologiques) ont démontré une certaine efficacité et peuvent être proposés pour la prise en charge des bouffées de chaleur liées à la ménopause (Grade B). FR 2021 ajoute également que, au vu du faible niveau de preuve, ces traitements (phytothérapies) ne sont actuellement pas recommandés pour la prise en charge des symptômes génito-urinaires (NP3).

NHG 2022 ne recommande ni la Cimicifuga ni les phyto-estrogènes chez les femmes qui souffrent de bouffées de chaleur et/ou de sueurs nocturnes (forte recommandation contre, très faible niveau de preuve).

- D'après NICE upd 2019, des preuves limitées ont montré que l'humeur dépressive pouvait être améliorée par le THM (TE seul), mais pas par les autres traitements non pharmacologiques évalués, comme les traitements à base de plantes.
- Selon NHG 2022, les phyto-estrogènes peuvent réduire le nombre de bouffées de chaleur par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. Mais de nombreux phyto-estrogènes différents sont disponibles sur le marché, à de nombreux dosages différents. Leurs effets indésirables ont à peine été étudiés. Les recherches sont peu nombreuses sur l'utilisation à long terme de phyto-estrogènes spécifiques, si bien que leur efficacité et leurs effets indésirables ne sont pas clairement établis.



- La génistéine, administrée à raison de 30-60 mg/j, démontre l'effet le plus fiable selon AWMF 2020. FR 2021 conclut que les doses élevées de génistéine (> 30 mg par jour) améliorent significativement la fréquence des bouffées de chaleur (NP2). Selon NICE upd 2019, la génistéine s'est révélée réduire significativement l'anxiété. En raison des questions relatives à la sécurité incertaine de la génistéine, NICE upd 2019 a décidé que le THM et la TCC sont des options préférables pour le traitement de l'humeur dépressive.
- D'après AWMF 2020, les isoflavones induisent une réduction significative des bouffées de chaleur (une dose > 30 mg/j d'isoflavones est efficace dans certaines études, mais pas dans d'autres). FR 2021 mentionne que les études publiées ne permettent pas de déterminer avec certitude l'effet d'extraits d'isoflavones sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. NICE upd 2019 conclut que les isoflavones se sont révélées plus efficaces que le placebo pour soulager les SVM chez les femmes ayant un utérus intact, mais qu'elles n'étaient pas significativement supérieures au TEP. Les auteurs précisent que les isoflavones sont susceptibles d'améliorer l'anxiété chez les femmes présentant des symptômes de la ménopause, mais qu'il existe un manque de cohérence entre les différentes isoflavones. NICE upd 2019 exprime également une inquiétude quant à certaines questions de sécurité liées aux isoflavones et souligne qu'il peut y avoir des risques inconnus.
- Selon FR 2021 et NHG 2022, l'évaluation de l'utilisation de Cimicifuga ne montre pas de différences significatives en termes de fréquence ou de sévérité des bouffées de chaleur. De plus, la Cimicifuga est associée à une toxicité hépatique significative et doit dès lors être évitée (FR 2021, NHG 2022). AWMF 2020 conclut plutôt que la Cimicifuga (cimicaire) a un effet similaire aux phyto-estrogènes (réduction de la fréquence des bouffées de chaleur, mais pas des sueurs nocturnes). Dans le même ordre d'idées, NICE upd 2019 conclut que la Cimicifuga s'est avérée plus efficace que le placebo pour soulager les SVM chez les femmes ayant un utérus intact, mais qu'elle n'était pas significativement supérieure au TEP. Les auteurs expriment également une inquiétude quant à certaines questions de sécurité liées à la Cimicifuga et soulignent qu'il peut y avoir des risques inconnus.
- Selon FR 2021 et NHG 2020, l'évaluation de l'utilisation de plantes utilisées en médecine chinoise ne montre pas de différences significatives en termes de fréquence ou de sévérité des bouffées de chaleur. AWMF 2020 ajoute également que la sécurité d'un traitement au moyen de plantes utilisées en médecine chinoise n'a pas été suffisamment étudiée.
- Selon NICE upd 2019, le trèfle violet s'est révélé réduire significativement l'anxiété. En raison des questions relatives à la sécurité incertaine du trèfle violet, les auteurs ont décidé que le THM et la TCC sont des options préférables pour le traitement de l'humeur dépressive. FR 2021 mentionne que l'utilisation de trèfle violet ne semble pas réduire la fréquence des bouffées de chaleur, en comparaison du placebo (NP2).
- En ce qui concerne les graines de lin, FR 2021 conclut que les évaluations portant sur l'utilisation de lignanes (y compris de graines de lin) ont produit des résultats discordants et des études très hétérogènes de faible qualité méthodologique. AWMF 2020 mentionne que les graines de lin à des doses minimum de 100 mg/j sont possiblement efficaces.
- D'après AWMF 2020, l'équol à 10 mg/j et la rhubarbe sauvage sont possiblement efficaces. Le guide de pratique note que la plupart des études n'ont pas identifié de différences entre les groupes d'intervention et témoin en ce qui concerne la sécurité pharmacologique. Aucune des études n'a relevé d'augmentation significative de l'épaisseur de l'endomètre.

### Ginseng

AWMF 2020 signale que les données ne sont pas suffisantes pour se prononcer sur le ginseng, tandis que FR 2021 déclare que l'utilisation de ginseng ne semble pas efficace sur la fréquence des bouffées de chaleur et le score de qualité de vie des femmes (NP2).



### **Vitamine E**

Selon FR 2021, les données disponibles pour évaluer l'efficacité de la vitamine E dans le traitement des bouffées de chaleur sont faibles et discordantes. Aucune recommandation ne peut dès lors être formulée.

### **Bêta-alanine**

La HAS a conclu que cette molécule « n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des bouffées de chaleur de la ménopause ». Les données disponibles pour évaluer l'efficacité de la bêta-alanine dans le traitement des bouffées de chaleur sont insuffisantes pour émettre une recommandation. (FR 2021)

### **Oméga 3**

FR 2021 indique que l'utilisation d'oméga 3 n'apparaît pas efficace pour la prise en charge des bouffées de chaleur chez les femmes en péri- ou en postménopause (NP2).

### **Extraits de pollens**

FR 2021 mentionne que peu d'études ont été menées ; une seule étude randomisée a évalué l'efficacité d'extraits de pollens sur les symptômes vasomoteurs. Celle-ci a révélé une réduction significative des bouffées de chaleur par rapport au placebo, mais elle ne reposait que sur 54 femmes (NP3).

### **Huile de priverose**

L'huile de priverose ne semble pas efficace pour réduire la fréquence des bouffées de chaleur (FR 2021, NP2).

### **Aromathérapie**

Très peu d'études ont évalué l'efficacité de l'aromathérapie ou des massages aux huiles essentielles sur les bouffées de chaleur. Les résultats favorables d'un essai croisé nécessitent une confirmation par d'autres essais randomisés (FR 2021).

### **Lubrifiants vaginaux**

(voir aussi Chapitre [2.1.1.1](#). Traitement des symptômes de la ménopause pour davantage de recommandations sur l'atrophie vaginale.)

AWMF 2020 recommande de proposer aux femmes atteintes d'atrophie urogénitale symptomatique des lubrifiants seuls ou en association avec un TE vaginal. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que nécessaire (niveau de preuve 1b, grade de recommandation A, force de consensus +++).

De même, NHG 2022 recommande d'envisager tant des agents indifférents (gel hydratant, crème à l'acide hyaluronique) qu'un TE à usage vaginal pour les symptômes d'atrophie vaginale (recommandation faible, faible niveau de preuve).

FR 2021 recommande les lubrifiants et les hydratants en première intention, suivis d'un traitement hormonal vaginal faiblement dosé en traitement de deuxième intention (avis d'expert/expert opinion).

NICE upd 2019 recommande de conseiller aux femmes qui souffrent de sécheresse vaginale d'utiliser des produits hydratants et lubrifiants seuls ou en association avec un TE à usage vaginal.

FR 2021 précise qu'il en existe plusieurs variétés dans le commerce, à base d'eau, de silicone, de glycérine et d'huile minérale ou végétale. Ces produits n'ont qu'un effet temporaire et n'améliorent pas la trophicité vaginale sur le long terme. Il n'y a pas de preuves indiquant la supériorité d'un



lubrifiant sur les autres. Selon les auteurs, les lubrifiants et hydratants peuvent être proposés aux femmes atteintes de symptômes génito-urinaires d'intensité modérée, mais ils sont moins efficaces qu'un TE local (NP3). L'acide hyaluronique à usage vaginal est associé à une amélioration significative des symptômes génito-urinaires (NP3).

### **TCC et thérapie en pleine conscience**

AWMF 2020 recommande d'utiliser une thérapies comportementales et cognitives (CBT) pour les symptômes vasomoteurs.

NHG 2022 recommande d'envisager une thérapie en pleine conscience ou d'orienter la patiente vers une intervention psychologique visant à réduire le stress (comme une thérapie cognitivo-comportementale) chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur et/ou de sueurs nocturnes qui sont ouvertes à une intervention psychologique ou qui ne peuvent ou ne veulent pas utiliser une hormonothérapie (recommandation faible, faible niveau de preuve).

NICE upd 2019 recommande d'envisager une CBT pour atténuer une humeur dépressive ou une anxiété qui se manifeste en conséquence de la ménopause. Selon les auteurs, certaines preuves suggèrent que la TCC est plus efficace que les soins habituels en termes de réduction de l'anxiété et de l'humeur dépressive.

FR 2021 indique que le yoga et l'hypnose (+ certains traitements pharmacologiques) ont démontré une certaine efficacité pour la prise en charge des bouffées de chaleur liées à la ménopause (recommandation de grade B). Elle mentionne que l'hypnose (NP2) et le yoga (NP3) semblent réduire significativement la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur et que les thérapies comportementales semblent réduire significativement la sévérité des bouffées de chaleur, mais qu'elles ont peu d'influence sur leur fréquence (NP2).

Selon FR 2021, la relaxation n'a pas d'effet significatif sur la fréquence des bouffées de chaleur (NP2). AWMF 2020 mentionne que les données ne sont pas suffisantes pour se prononcer sur l'efficacité de la relaxation profonde sur les plaintes vasomotrices.

FR 2021 mentionne également que le faible nombre d'études publiées ne permettent pas de conclure que la réflexologie est efficace pour réduire les bouffées de chaleur.

### **Acupuncture**

Les résultats varient en fonction du comparateur utilisé (AWMF 2020, FR 2021). Des études montrent une efficacité sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur par rapport à la liste d'attente (AWMF 2020, FR 2021 NP3). L'acupuncture ne réduit pas la fréquence des bouffées de chaleur par rapport à l'acupuncture fictive (*sham*) (AWMF 2020).

L'électroacupuncture et la relaxation profonde n'ont pas montré de différence en termes d'effet (AWMF 2020).

Le THM était supérieur aux méthodes ci-dessus en termes de réduction de la fréquence des bouffées de chaleur. Cependant, aucune différence n'a été identifiée entre le THM et l'acupuncture en termes d'influence sur l'intensité des bouffées de chaleur (AWMF 2020).

### **Sport**

De manière générale, NHG 2022 déclare que l'activité physique a un effet global positif sur la santé (faible niveau de preuve). En conséquence, FR 2021 recommande une activité physique régulière d'intensité faible à modérée et une diminution des comportements sédentaires pour réduire la mortalité et le risque cardiovasculaire après la ménopause (Grade A).



FR 2021 mentionne aussi que, dans la prévention de l'ostéoporose et des fractures, le bénéfice est plus faible, en particulier au début de la ménopause compte tenu de la forte estrogénodépendance de la perte osseuse, et/ou lorsque le risque de fracture est déjà augmenté. Les auteurs ajoutent néanmoins que, après la ménopause et dans les cas où il existe un risque d'ostéoporose, il est conseillé d'éviter un mode de vie sédentaire et de pratiquer une activité physique combinant des exercices en charge à impact et des exercices de renforcement musculaire pour réduire le risque de fracture (Grade B).

Aucun effet significatif n'a été identifié pour l'exercice physique sur les bouffées de chaleur (AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022). Le sport est significativement inférieur au THM (AWMF 2020). Cependant, les études de bonne qualité sont trop peu nombreuses pour pouvoir exclure avec certitude l'existence d'un effet. L'effet de l'exercice physique pratiqué les années précédentes sur les symptômes vasomoteurs en période de péri- et de postménopause n'a pas davantage été étudié. Les effets indésirables et les effets désirables sur d'autres paramètres de santé n'ont pas été évalués (AWMF 2020).

### **Nutrition**

NHG 2022 indique qu'une perte de poids peut avoir un effet positif sur la santé des femmes en surpoids ou obèses, mais la perte de poids ne s'est pas avérée contribuer à réduire les bouffées de chaleur ou les sueurs nocturnes (très faible niveau de preuve).

FR 2021 recommande par ailleurs une diminution modérée de l'apport énergétique chez les femmes en postménopause en situation de surpoids, combinée à un apport suffisant en protéines, afin de réduire les graisses corporelles et de tenter de compenser la perte de masse maigre, ainsi qu'à une activité physique (Grade C). FR 2021 suggère également aux femmes en postménopause d'avoir un apport suffisant et diversifié en protéines, un apport suffisant en calcium - en privilégiant le calcium alimentaire (produits laitiers) - et un apport suffisant en vitamine D, dont 80 % est fourni par la synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des ultraviolets (Grade C). Le guide de pratique fournit un tableau reprenant les recommandations générales pour une prévention nutritionnelle lors de la ménopause (voir guide de pratique FR 2021 pour le texte complet).

Pour ce qui concerne l'utilisation de phytothérapies et de traitements non pharmacologiques pour les femmes atteintes de cancer ou ayant un antécédent de cancer, voir le Chapitre 5.9 sur les risques de cancer.

## 8.1.2. Que disent les études ?

### **Options non pharmacologiques pour le traitement des symptômes de la ménopause.**

#### 8.1.2.1. Cimicifuga versus placebo pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes en péri- et en postménopause

<b>Black cohosh versus placebo: menopausal symptoms</b>
---

Bibliography: Leach 2012 (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)
---

including Amsterdam 2009, Frei-Kleiner 2005, Geller 2009, Jacobson 2001, Kronenberg 2009, Newton 2006, Osmers 2005, Pockaj 2006, Stoll 1987, Wuttke 2003(192)
---

La revue systématique avec méta-analyse, menée par Leach en 2012, a recherché des RCT ayant évalué l'efficacité de la Cimicifuga chez des femmes en péri- et en postménopause.



**10 études portant sur des femmes en postménopause (ménopause spontanée et/ou chirurgicale) ont été incluses, quelles que soient les comorbidités, pour comparer la Cimicifuga à un placebo.**

Une étude n'a recruté que des femmes qui présentaient des symptômes d'anxiété et deux études ont recruté des femmes qui avaient un antécédent de cancer du sein. Toutes les monopréparations de Cimicifuga administrées par voie orale ont été incluses. Différentes formulations (parties de la plante, solvant d'extraction), durées de traitement (de 4 à 52 semaines) et doses (de 8 à 160 mg) ont été utilisées.

4 études ont aussi évalué les symptômes vulvovaginaux, mais les auteurs n'ont pas pu regrouper les résultats en raison de l'hétérogénéité des critères évalués. Les résultats individuels n'ont pas été fournis pour les symptômes vulvovaginaux.

Dans la majorité des études incluses, les détails méthodologiques faisaient défaut. Une grande partie du risque a été attribuée au manque d'informations détaillées sur le secret de l'attribution, la randomisation, la gestion des données incomplètes, le rapport des critères d'évaluation et le retrait de participantes. Dans plusieurs études, il y avait des différences évidentes entre les groupes en termes de nombre et de motifs de retrait(s). Des différences initiales entre groupes ont été observées dans différentes études.

Pour plusieurs critères d'évaluation, le niveau de confiance dans l'effet a également été impacté par un haut degré inexplicé d'hétérogénéité et une grande imprécision. La qualité des preuves a été revue à la baisse par défaut de caractère direct lorsque la proportion de femmes ayant un antécédent de cancer du sein était relativement élevée dans la population incluse, car les résultats obtenus dans cette population spécifique ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble des femmes ménopausées.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la Cimicifuga et le placebo pour :

- la **fréquence des bouffées de chaleur quotidiennes** chez les femmes en péri- et en postménopause. (GRADE C)
- l'**intensité des bouffées de chaleur** chez les femmes en péri- et en postménopause. (GRADE C)
- la **fréquence quotidienne des sueurs nocturnes** chez les femmes en péri- et en postménopause. (GRADE B)
- le **score d'évaluation des symptômes de la ménopause** chez les femmes en péri- et en postménopause. (GRADE B)
- le **nombre d'effets indésirables enregistrés et le nombre de femmes présentant des effets indésirables** chez les femmes en péri- et en postménopause. (GRADE C)

Les **données étaient insuffisantes** pour évaluer l'effet de la Cimicifuga, par rapport au placebo, sur les **symptômes vulvovaginaux**.

### 8.1.2.1. Cimicifuga versus THM pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes en péri- et en postménopause

<b>Black cohosh versus hormone therapy: menopausal symptoms</b>
---

Bibliography: Leach 2012 (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)
---

including Bai 2007, Geller 2009, Lehmann-Willenbrock 1988, Nappi 2005, Newton 2006, Stoll 1987, Wuttke 2003
---

La revue systématique avec méta-analyse, menée par Leach en 2012, a recherché des RCT ayant évalué l'efficacité de la Cimicifuga chez des femmes en péri- et en postménopause.





**7 études portant sur des femmes en postménopause (ménopause spontanée et/ou chirurgicale) ont été incluses, quelles que soient les comorbidités, pour comparer la Cimicifuga à une hormonothérapie.**

Toutes les monopréparations de Cimicifuga administrées par voie orale ont été incluses. Différentes formulations (parties de la plante, solvant d'extraction), durées de traitement (de 4 à 52 semaines) et doses (de 8 à 160 mg) ont été utilisées.

Une étude a comparé la Cimicifuga à la tibolone (2,5 mg/jour)

3 études ont comparé la Cimicifuga à l'association de CEE p.o. (0,625 mg/jour) et de médroxyprogestérone p.o. (2,5 mg/jour)

1 étude a comparé la Cimicifuga à un CEE p.o. (1,25 mg/jour).

1 étude a comparé la Cimicifuga à un CEE p.o. (Oestrofeminal, 0,3 mg, 2 gélules/jour).

1 étude a comparé la Cimicifuga à l'association d'estradiol et d'acétate de nortestostérone p.o.

1 étude a comparé la Cimicifuga à l'estriol p.o. (1 mg/jour).

1 étude a comparé la Cimicifuga à l'administration transdermique d'estradiol (25 µg/semaine) + dihydrogestérone (10 mg/jour) en schéma séquentiel

La plupart des études ont utilisé une association d'estrogène et de progestatif.

Deux études ont fait état de la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur, 3 études ont fait état de l'intensité des bouffées de chaleur et 2 études ont aussi évalué les symptômes vulvovaginaux, mais les auteurs n'ont pas pu regrouper les résultats en raison de l'hétérogénéité des critères évalués. Les résultats individuels n'ont pas été fournis pour les symptômes vulvovaginaux et une seule étude portant sur l'intensité des bouffées de chaleur a rempli nos critères d'inclusion.

Dans la majorité des études incluses, les détails méthodologiques faisaient défaut. Une grande partie du risque a été attribuée au manque d'informations détaillées sur le secret de l'attribution, la randomisation, la gestion des données incomplètes, le rapport des critères d'évaluation et le retrait de participantes. Dans plusieurs études, il y avait des différences évidentes entre les groupes en termes de nombre et de motifs de retrait(s). Des différences initiales entre groupes ont été observées dans différentes études.

Pour plusieurs critères d'évaluation, le niveau de confiance dans l'effet a également été impacté par un haut degré inexplicé d'hétérogénéité et une grande imprécision.

La qualité des preuves a été revue à la baisse par défaut de caractère direct lorsqu'un CEE était majoritairement utilisé en guise de comparateur, car les CEE ne sont pas disponibles en Belgique et qu'il est difficile de comparer les résultats avec d'autres estrogènes (manque de comparaisons directes).

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la Cimicifuga et l'hormonothérapie pour l'**intensité des bouffées de chaleur** chez les femmes en péri- et en postménopause. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Chez les femmes en péri- et en postménopause, l'**hormonothérapie a induit une amélioration plus importante** de la **fréquence quotidienne des sueurs nocturnes** que la Cimicifuga. (*GRADE C*)

Chez les femmes en péri- et en postménopause, l'**hormonothérapie a induit une amélioration plus importante** du **score d'évaluation des symptômes de la ménopause** que la Cimicifuga. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Le nombre d'effets indésirables enregistrés était de 0,80 événement/personne pour la Cimicifuga, contre 1,46 événement/personne pour l'hormonothérapie. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Les **données étaient insuffisantes** pour évaluer l'effet de la Cimicifuga, par rapport au placebo, sur la **fréquence quotidienne des bouffées de chaleur** et les **symptômes vulvovaginaux**.



### 8.1.3. Informations de sécurité complémentaires issues d'autres sources

Ces informations se trouvent à la question 2 ([2.1.3.](#)).

## 8.2. Avis de l'expert (Laekeman 2023) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

### 8.2.1. Contexte

Cet article contient des commentaires supplémentaires sur les rapports des experts, en particulier sur le chapitre sur la phytothérapie. Ces commentaires se concentrent surtout sur *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. ou actée à grappes noires. Et il s'agit plus précisément du rhizome de cette espèce végétale. Des propriétés phyto-estrogéniques sont attribuées à ses métabolites secondaires notamment au cimicifugoside. La discussion sur l'actée à grappes noires est, en partie, déterminée par le fait qu'il s'agit de la seule plante enregistrée comme médicament en Belgique. Outre l'actée à grappes noires, le soja (*Glycine max* (L.) Merr.) et le ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey) sont également mentionnés dans le rapport sur l'étude de la littérature, mais, en Belgique, elles ne sont disponibles que sous la forme de compléments alimentaires. Un seul médicament contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) est encore enregistré en Belgique pour le traitement des symptômes dépressifs légers à modérés, sans référence à la ménopause. D'autres plantes médicinales sont également utilisées pour la ménopause. Elles ne sont disponibles que sous la forme de compléments alimentaires, généralement dans des mélanges avec d'autres plantes, des acides gras oméga-3, des vitamines et des minéraux. Des exemples en sont : le houblon (*Humulus lupulus* L.), la racine de maca (*Lepidium meyenii* W.), la sauge (*Salvia officinalis* L.), tribulus (*Tribulus terrestris* L.), le trèfle rouge (*Trifolium pratense* L.), l'onagre (*œnothera biennis* L.) et les graines de lin (*Linum usitatissimum* L.).

### 8.2.2. Dimension européenne

Un Comité des médicaments à base de plantes, le *Herbal Medicinal Plant Committee* (HMPC), opère au sein de l'*Agence européenne des médicaments* (EMA). Des représentants des 27 pays de l'Union européenne, de la Norvège et des experts cooptés siègent au HMPC (EMA 2024). Ils sont chargés de rédiger des rapports d'évaluation sur les plantes médicinales. Ces rapports d'évaluation peuvent aboutir à une monographie ou à un « *public statement* » (communiqué officiel), selon que les médicaments à base de plantes sont ou non disponibles dans l'Union européenne. Si les risques l'emportent sur les bénéfices thérapeutiques, un « *communiqué officiel* » peut être publié. Le HMPC a évalué un certain nombre de plantes ayant des propriétés phyto-estrogéniques. Les rapports d'évaluation et les monographies peuvent être utilisés par l'industrie pharmaceutique pour étoffer les dossiers d'enregistrement des plantes médicinales (parties préclinique et clinique du dossier). L'entreprise doit constituer son propre dossier analytique sur l'identité et la pureté de la matière première végétale. Elle doit également indiquer comment la matière première végétale est transformée pour devenir la préparation utilisée dans le médicament et être en mesure de présenter les résultats de l'analyse des ingrédients. Si le HMPC estime qu'il existe des preuves cliniques suffisantes pour des indications thérapeutiques bien définies, il peut être décidé d'attribuer la mention « usage bien établi » (*Well Established Use* (WEU)). Si l'utilisation d'une plante médicinale repose uniquement sur la tradition (parfois séculaire), la mention utilisée est « usage traditionnel » (*traditional use* (TU)). Ces deux mentions font référence à des préparations de plantes bien définies et à des préparations utilisées dans des études cliniques ou connues par la tradition.



Ce rapport compare les conclusions du rapport sur l'étude de la littérature de la Conférence de consensus sur les plantes médicinales avec les données de l'évaluation par le HMPC.

### 8.2.3. Actée à grappes noires ou *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.

L'actée à grappes noires aussi appelée actée à grappes noires d'Amérique (nom latin *Actea racemosa* L.), appartient à la famille des *Ranunculaceae*. Cette plante tire son nom de son inflorescence en forme de plume et de la forme de sa racine. La plante peut pousser dans les climats tempérés, y compris chez nous. Elle est originaire du nord-est de l'Amérique.



**Photo:** tiges d'actée à grappes noires fleuries

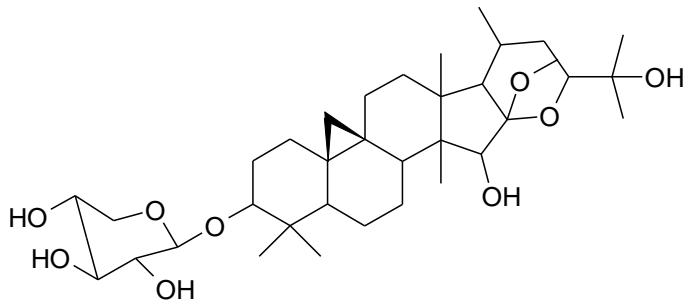
Un extrait de la racine d'actée à grappes noires est enregistré comme médicament en vente libre en Belgique sous le nom de Donnafyta Meno®. Un comprimé contient 6,5 mg d'extrait (sous forme d'extrait sec) de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome (rhizome d'actée à grappes noires) (4,5-8,5:1). Solvant d'extraction : éthanol 60 % (V/V). Indication thérapeutique selon la notice : *Donnafyta Meno est un médicament traditionnel à base de plantes. Il est indiqué pour le soulagement des symptômes de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur, la transpiration excessive. L'usage de ce médicament traditionnel à base de plantes pour l'indication mentionnée s'appuie exclusivement sur l'ancienneté de son utilisation.* La posologie est d'un comprimé par jour (RCP DonnaFyta Meno 2023).

La notice (RCP) mentionne un certain nombre de restrictions. *Cimicifuga* ne doit pas être pris pendant plus de 6 mois sans avis médical. Les patients ayant des antécédents de maladie hépatique doivent utiliser les préparations à base de *Cimicifuga* avec prudence. Les patients doivent arrêter de prendre les préparations à base de *Cimicifuga* et consulter immédiatement leur médecin s'ils présentent des signes et des symptômes suggérant des lésions hépatiques (fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau et des yeux ou douleurs sévères dans le haut de l'estomac associées à de nausées et des vomissements ou une urine foncée). En cas de saignements vaginaux, ou si d'autres symptômes apparaissent, il faut consulter un médecin. Sauf avis médical, les préparations à base de *Cimicifuga* ne doivent pas être utilisées en même temps que des œstrogènes. Les patientes qui ont été traitées ou qui suivent un traitement pour un cancer du sein ou toutes autres tumeurs hormonodépendantes ne doivent pas utiliser de préparations contenant *Cimicifuga* sans avis médical (RCP DonnaFyta Meno 2023).

L'activité phyto-œstrogénique de l'actée à grappes noires est attribuée à des saponosides triterpéniques (dont le cimicifugoside).

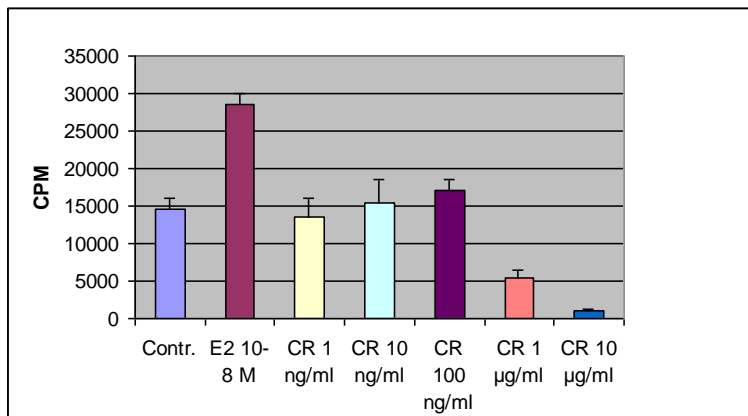


Figure 20. Formule chimique du cimicifugoside



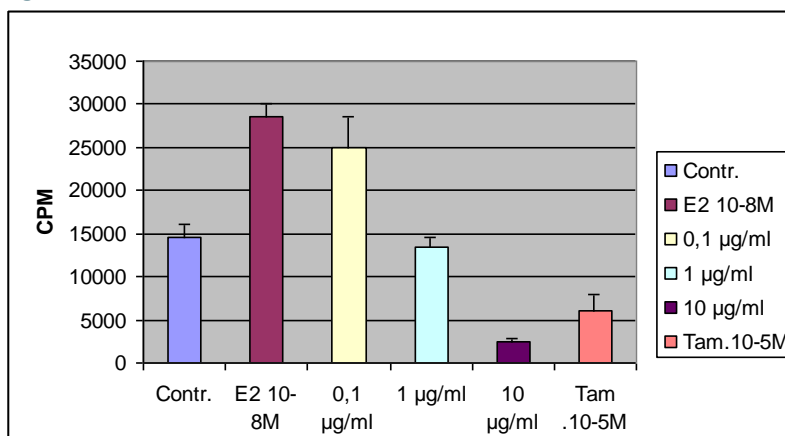
On attribue à l'extrait isopropanolique de la racine de *Cimicifuga racemosa* (CR) des propriétés de modulation sélective des récepteurs d'estrogènes (SERM = *Selective Estrogen Receptor Modulator*). Ces résultats indiquent que la CR pourrait potentiellement être utilisée chez les patientes atteintes de certains types de cancer du sein (Zierau 2002).

Figure 21. Effet *in vitro* de l'extrait isopropanolique de la racine de *Cimicifuga racemosa* (CR) sur les cellules cancéreuses du sein



Les nombres sur l'axe vertical indiquent l'activité des cellules cancéreuses (CPM = Counts Per Minute : absorption de H<sup>3</sup>-thymidine). Cette absorption est stimulée par l'estradiol (E2). La CR inhibe l'absorption et l'activité des cellules cancéreuses. Cette inhibition est dose-dépendante, l'activité tombant en dessous du niveau du contrôle (Contr.)(Zierau 2002).

Figure 22.



Dans le même modèle *in vitro* que sur l'illustration précédente, on observe un effet antagoniste dose-dépendant de l'extrait isopropanol de la racine de *Cimicifuga racemosa* (CR) par rapport à l'estradiol. Sauf chez les contrôles, les cellules cancéreuses sont stimulées par l'estradiol. Les chiffres 0,1 ; 1 et 10



µg/ml indiquent les concentrations de CR. Cet effet est analogue à celui de la tamsulosine (Tam) (Zierau 2002).

### 8.2.3.1. Preuve de l'efficacité clinique sur la base de l'étude extensive de la littérature

#### Guides de pratique clinique

**Tableau 21.** Recommandations sur la base de l'étude de la littérature complet (anglais)

Source	Recommandation
<b>AWMF 2020 (D)</b> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	<i>Cimicifuga</i> (black cohosh) preparations can be used for vasomotor symptoms (Level of evidence 1b, recommendation grade 0, consensus strength ++). Recommendation to distinguish the <i>Cimicifuga</i> preparations. Approved <i>Cimicifuga</i> medicinal products, unlike other <i>Cimicifuga</i> products (e.g. food supplements), have proven their benefit. Therefore, only approved <i>Cimicifuga</i> medicinal products should be recommended (recommendation grade: A (isopropanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel), B (ethanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel); Level of Evidence: 1b (isopropanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel), 2b (ethanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel).
<b>NICE 2019 (UK)</b> National Institute for Health and Care Excellence	Recommendation to explain to women that there is some evidence that black cohosh may relieve vasomotor symptoms, multiple preparations are available, their safety is uncertain, different preparations may vary and interactions with other medicines have been reported. There is no proof of mood improvement by herbal treatments
<b>NHG 2022 (NL)</b> Nederlands Huisartsen Genootschap	NHG does not recommend black cohosh in women with hot flashes and/or night sweats (Strong recommendation against, very low level of evidence).

#### Conclusion sur la base des guides de pratique étudiés

L'AWMF et NICE sont prudemment positifs. L'AWMF fait clairement référence au type d'extrait utilisé. Cette recommandation préconise d'utiliser des médicaments enregistrés et met en garde contre la qualité des compléments alimentaires. Le NHG déconseille l'utilisation de l'actée à grappes noires.

#### Conclusions sur l'effet thérapeutique de l'actée à grappes noires à partir de la méta-analyse de Leach 2012 (Leach 2012)

- Pas de réduction significative du nombre des bouffées de chaleur (faible niveau de preuve).
- Pas de réduction significative de l'intensité des bouffées de chaleur (faible niveau de preuve).
- Pas d'effet positif significatif sur la transpiration nocturne (niveau de preuve modéré).
- Pas d'effet positif significatif sur le score symptomatique (niveau de preuve modéré).
- Pas de différence dans les effets indésirables entre l'actée à grappes noires et le placebo (faible niveau de preuve).
- Données cliniques insuffisantes pour conclure à un effet sur les symptômes vulvovaginaux.



## 8.2.3.2. Commentaires sur l'étude de la littérature : efficacité thérapeutique

### Rapport d'évaluation et monographie de l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

Le « rapport d'évaluation » de l'EMA examine l'analyse Cochrane de Leach & Moore (2012) (Leach 2012, Knöss 2018). Cela revient à dire que la méthodologie appliquée dans les analyses Cochrane, et dans les méta-analyses en général, n'est pas adaptée à l'évaluation des préparations à base de plantes médicinales. Il est fait référence aux commentaires de Beer et al. (2013) (Beer 2013a) sur l'analyse Cochrane ci-dessus.

- Selon Beer et al. (2013) (Beer 2013a), dans l'analyse Cochrane, la sélection des études est problématique. Des études contrôlées par placebo pertinentes n'ont pas été incluses : *“The authors’ negative conclusions are questionable and call for reply and clarification. Our careful reconsideration of all appropriate placebo-controlled clinical studies reveals a standardized mean difference of 0.385 in favor of black cohosh (p<0.0001).”*
- Beer et al. (2013) (Beer 2013a) attirent l'attention sur le principe de base dans l'analyse des études, à savoir la nature et la qualité des extraits utilisés. La *Cimicifuga* compte une grande variété de préparations dont la composition peut varier. Une composition différente entraîne des différences dans les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques : *“The quality of the herbal extracts, have been ignored. About 40% of the assessed black cohosh preparations had no marketing authorisation.”* Ce dernier groupe de produits fait référence aux compléments alimentaires. Ils font l'objet d'une notification, ce qui est très différent de l'enregistrement d'un médicament. La nature des préparations de *Cimicifuga* utilisées n'est pas toujours claire, ce qui nuit à la prise de décision concernant l'efficacité clinique.
- Beer et al. (2013) (Beer 2013a) attirent l'attention sur la reproductibilité de la dose appliquée, de la durée du traitement et des indications thérapeutiques.
- Le « rapport d'évaluation » fait référence à la revue de Beer & Neff (2013) (Beer 2013b). Ces auteurs évaluent les études réalisées sur le même extrait, où l'isopropanol a été utilisé comme solvant d'extraction, avec un rapport plante-extrait (drug-extract ratio – DER) de 6 à 11:1. C'est-à-dire une concentration de 6 à 11 parties de matière première (racine d'actée à grappes noires) pour une partie d'extrait. *“The review by Beer and Neff (2013) (Beer 2013b) was the first to differentiate by extract types. Nine studies with a total of 9391 patients investigating the isopropanolic extract (iCR), DER 6-11:1, extraction solvent propan-2-ol 40% (V/V) were included: Osmer et al. (2005) (Osmer 2005), Liske et al. (2002) (Liske 2002), Bai et al. (2007) (Bai 2007), Nappi et al. (2005) (Nappi 2005), Vermes et al. (2005) (Vermes 2005), Schmidt et al. (2005) (Schmidt 2005), Mollá et al. (2009) (Mollá 2009), Briese et al. (2007) (Briese 2007), Uebelhack et al. (2006) (Uebelhack 2006). The authors concluded that best evidence of efficacy of iCR was provided especially by the four randomised-controlled trials: Osmer et al. (2005) (Osmer 2005), Bai et al. (2007) (Bai 2007), Nappi et al. (2005) (Nappi 2005), Uebelhack et al. (2006) (Uebelhack 2006).”*
- Mais, comme le mentionne le « rapport d'évaluation », la revue de Beer & Neff (2013) doit également être considérée avec un œil critique : *“... one of the studies (Bai et al., 2006) (Bai 2007) was conducted in a non-European study population and another one (Uebelhack et al. 2007)(Uebelhack 2006) used a combination of iCR and Hypericum as study medication”.*
- Certaines études utilisent l'éthanol (58 % V/V = 58 % d'éthanol sur un volume de 100 mL) comme solvant d'extraction et un facteur de concentration DER 5-10:1. Cependant, leur nombre est limité et les preuves sont plus faibles : *“The studies on the ethanolic extract BNO 1055, DER 5-10:1, extraction solvent ethanol 58% (V/V) with a total of 420 patients (Wuttke et al. 2003; Rauš et al. 2006)(Wuttke 2003) (Rauš 2006) showed exploratory evidence.”*





- L'analyse des études individuelles permet des évaluations plus proches de la pratique. La population de l'étude, l'intervention et les résultats peuvent conduire à des messages plus clairs. C'est ce que montre l'étude d'Osmers et al (Osmers 2005). L'étude présente des faiblesses qui sont mentionnées à juste titre dans le rapport sur la littérature. Néanmoins, les résultats cliniques suggèrent de sélectionner une population préférentielle de patients pour l'application de l'extrait d'isopropanol de *Cimicifuga racemosa* : de préférence des patients qui n'ont pas encore utilisé de traitement hormonal substitutif, qui ont des symptômes depuis moins d'un an et des niveaux de FSH  $\geq 50$  IU/L.

Le HMPC a finalement décidé d'attribuer le label « *Well Established Use* » aux extraits suivants de *Cimicifuga racemosa* :

- Extrait sec (DER 5-10:1), solvant d'extraction éthanol 58 % (V/V) : 2,8 mg à la fois, 2 fois par jour, soit une dose journalière de 5,6 mg.
- Extrait sec (DER 4,5-8,5:1), solvant d'extraction éthanol 60 % (V/V) : 6,5 mg une fois par jour.
- Extrait sec (DER 6-11:1), solvant d'extraction propan-2-ol 40 % (V/V) : 2,5 mg par prise, 2 fois par jour, soit une dose journalière de 5,0 mg.

En guise de justification, le « *rapport d'évaluation* » avance les arguments suivants :

- Situation du marché dans l'Union européenne : en Allemagne, 24 médicaments contenant des extraits caractérisés de *Cimicifuga* sont enregistrés depuis plus de 10 ans. D'autres pays de l'Union européenne ont également des médicaments contenant du *Cimicifuga* sur le marché, notamment l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la République tchèque, le Danemark, la Hongrie, la Lettonie et la Suède. Il est également fait référence à la monographie de la « *Commission E* » allemande (Blumenthal 1998) et à la monographie de l'ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) édition 2003(ESCOP 2003). L'intérêt scientifique pour *Cimicifuga* prouve à suffisance sa place dans le traitement des symptômes de la ménopause.
- La référence à la situation du marché européen peut sembler étrange. Néanmoins, elle s'inscrit pleinement dans le cadre juridique de la *Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use* (Directive 2001/83/EC). L'article 10 bis de cette directive européenne stipule : “By way of derogation from Article 8(3)(i), and without prejudice to the law relating to the protection of industrial and commercial property, **the applicant shall not be required to provide the results of pre-clinical tests or clinical trials if he can demonstrate that the active substances of the medicinal product have been in well-established medicinal use within the Community for at least ten years, with recognised efficacy and an acceptable level of safety in terms of the conditions set out in the Annex. In that event, the test and trial results shall be replaced by appropriate scientific literature.**”
- Le « *rapport d'évaluation* » indique également que : “... *The efficacy of Cimicifuga racemosa preparations on climacteric symptoms has been demonstrated in several randomised controlled and observational studies that complied with GCP criteria and used validated rating scales for menopausal symptoms. As there is no single controlled clinical study of good quality which covers all relevant symptoms of the validated total scales to substantiate efficacy, the positive results of all studies and scientific data available were taken into account. Evidence from the clinical trials is sufficient to use the following specified herbal preparations of CR with the indication: Herbal medicinal product for the relief of menopausal complaints such as hot flushes and profuse sweating.*”(Knöss 2018).
- La reconnaissance du « *Well Established Use* » ne s'applique qu'aux extraits décrits ci-dessus. Les préparations autres que ces extraits ne répondent pas aux critères énumérés.

#### Données supplémentaires tirées de la littérature

Wuttke et Seidlova-Wuttke (Wuttke 2020) affirment que l'actée à grappes noires a un potentiel dans le traitement des symptômes de la ménopause en raison de son mécanisme d'action qui n'est pas



purement estrogénique. L'affinité pour les récepteurs de la sérotonine peut être intéressante pour les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Castelo-Branco et al (Castelo-Branco 2021) ont publié leurs conclusions sur l'extrait isopropanolique d'actée à grappes noires (iCR). Ils ont constaté que dans le traitement des symptômes neurovégétatifs et psychologiques, l'extrait était supérieur au placebo. Des doses plus élevées, en monothérapie ou en association avec le millepertuis, se sont révélées plus efficaces. Aucun effet indésirable grave n'est survenu et il n'y a pas eu d'effet sur les tissus sensibles aux estrogènes. Les études sélectionnées par les auteurs présentaient cependant une grande hétérogénéité.

#### **Commentaire sur la conclusion du rapport sur la littérature sur l'efficacité clinique de *Cimicifuga racemosa***

Le rapport sur la littérature conclut qu'il n'existe pas de preuves suffisantes des effets thérapeutiques de *Cimicifuga racemosa* chez les patientes souffrant de symptômes de la ménopause. La conclusion ne tient pas suffisamment compte de la nature des préparations utilisées. Avant d'être utilisée dans une étude clinique, une préparation doit être suffisamment caractérisée sur le plan analytique pour garantir la reproductibilité et la comparabilité des études cliniques. Dans les méta-analyses portant sur des préparations à base de plantes médicinales, l'intervention des composants doit être soigneusement contrôlée. Une analyse des études individuelles est préférable pour traduire les résultats dans la pratique thérapeutique.

### 8.2.3.3. Preuve de la sécurité de l'actée à grappes noires sur la base de l'analyse extensive de la littérature

L'étude de la littérature décrit les effets indésirables résultant de l'utilisation de l'actée à grappes noires. Le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) et le Martindale sont cités comme sources. Les effets indésirables suivants sont mentionnés.

- Hépatotoxicité parfois sévère. Des tests hépatiques anormaux, la jaunisse, l'hépatite et l'insuffisance hépatique ont été cités comme symptômes.
- Mention de rapports de pharmacovigilance comprenant 21 cas d'hépatotoxicité (période 1998-2006). Le plus souvent, la situation était réversible à l'arrêt de la prise.
- Réactions cutanées.
- En cas de prise de doses élevées : vertiges, nausées et vomissements, maux de tête, irritation gastro-intestinale.

#### **Conclusion de l'étude de la littérature sur la sécurité**

L'association entre la consommation de l'actée à grappes noires et la toxicité hépatique semble rare. L'incidence est difficile à déterminer. Les agences nationales rendent obligatoire la mention des réactions hépatiques dans les informations sur le produit, conseillant aux patients d'arrêter la prise en cas de problèmes hépatiques. Il est conseillé aux personnes ayant souffert d'une maladie du foie dans le passé de consulter un médecin avant de commencer à en prendre.

### 8.2.3.4. Commentaires sur l'étude de la littérature relative à l'aspect sécurité

Le « rapport d'évaluation » de l'EMA décrit le *Cimicifuga* comme suffisamment sûr lorsqu'il est utilisé pour l'indication thérapeutique indiquée et que les effets indésirables connus sont pris en compte : *“Comparing the high number of daily dosages of CR preparations sold worldwide with the small number of reported adverse events, the use of CR can be considered to be safe under appropriate labelling. Allergic reactions of the skin (urticaria, itching of the skin, exanthema), facial oedema,*





*peripheral oedema and gastrointestinal symptoms (i.e. dyspeptic disorders, diarrhoea) have been reported. The frequency is not known. Patients with hypersensitivity to the active substance have to be excluded from the use.*" (Knöss 2018)

Bien que les résultats d'études *in vitro* indiquent une possible activité sélective contre les récepteurs d'estrogènes, les patientes qui ont été ou sont traitées pour un cancer du sein ne doivent pas utiliser de préparations à base de racine de *Cimicifuga racemosa* sans avis médical, selon le *rapport d'évaluation* de l'EMA (Knöss 2018).

En ce qui concerne les effets hépatotoxiques potentiels, les avertissements du rapport d'évaluation correspondent à ceux de l'étude de la littérature : *"Due to limited data, patients have to be carefully observed for signs of liver toxicity. Patients are advised to pay particular attention to symptoms of a possible liver injury (such as tiredness, loss of appetite, yellowing of skin and eyes or severe upper stomach pain with nausea and vomiting, or dark urine). To date based on available preclinical or clinical data, liver toxicity of CR preparations cannot be excluded. Case reports have to be assessed thoroughly using the RUCAM Score which can be considered to be the most practicable one for spontaneous adverse event report systems"*. Des mesures de pharmacovigilance appropriées ont été prises pour détecter d'éventuels effets hépatiques : *Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma was put on the List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). The PSUR cycle is 5 yearly, the procedure is still ongoing during revision of the assessment report at hand. PSURs are required for products referred to in Articles 10(1), 10a, and 16a of Directive 2001/83/EC"* (Knöss 2018).

L'EMA a publié un « *communiqué officiel* » sur l'hépatotoxicité des préparations à base de racine de *Cimicifuga racemosa* en 2006. La conclusion suivante a été formulée : *"The HMPC evaluated 42 case reports of hepatotoxicity, collected from European National Competent Authorities (34 cases) as well as literature case reports (8 cases). Of these, only 16 cases were considered sufficiently documented1 to allow the Committee to assess if use of Cimicifugae racemosae rhizoma (Black Cohosh, root) could be linked to the liver injuries. As a result of the assessment, 5 cases were excluded and 7 cases were considered unlikely to be related. In the remaining 4 cases (2 autoimmune hepatitis, 1 hepatocellular liver injury and 1 fulminant hepatic failure), there was a temporal association between the start of treatment with Cimicifugae racemosae rhizoma (Black Cohosh, root) and the occurrence of hepatic reaction"* (EMA 2006).

### **Conclusion : commentaire sur le rapport de l'étude de la littérature sur l'efficacité clinique de *Cimicifuga racemosa***

Le rapport sur la littérature indique que le bénéfice thérapeutique potentiel ne l'emporte pas sur les risques liés à l'utilisation de préparations à base de racine de *Cimicifuga racemosa*. Dans ce cadre, il est particulièrement fait référence à une toxicité hépatique potentielle. Le « *rapport d'évaluation* » de l'EMA mentionne aussi des risques, mais aboutit à une analyse risque-bénéfice positive lorsque des précautions appropriées sont prises. En ce qui concerne la toxicité hépatique, le rapport met en évidence la faible qualité des rapports portant principalement sur les compléments alimentaires. Les patients/consommateurs ont souvent utilisé des préparations mal définies en combinaison avec une variété d'autres plantes ou substances. Les préparations de *Cimicifuga racemosa* disponibles sous la forme de médicaments font l'objet d'une surveillance des effets secondaires. Les effets indésirables font l'objet d'une surveillance continue et d'une réévaluation a lieu tous les 5 ans.



## 8.2.4. Soja ou *Glycine max* (L.) Merr

### 8.2.4.1. Données dans l'étude de la littérature

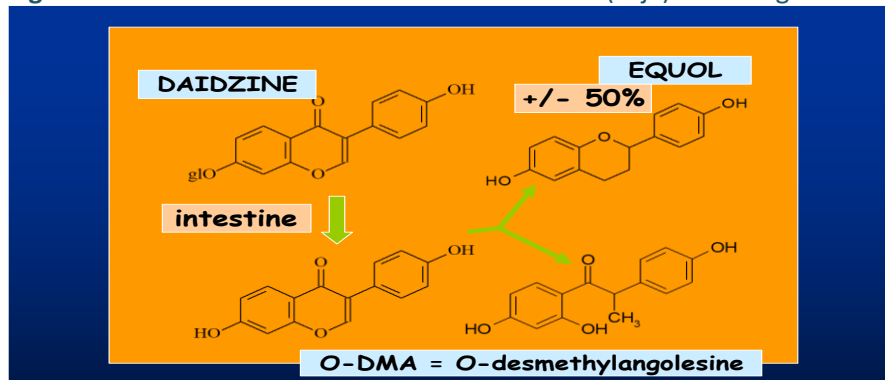
L'utilisation de préparations à base de soja est liée aux isoflavones en tant que substances actives, en particulier la génistéine et la daidzéine. Les guides de pratique ne sont pas unanimes quant à l'efficacité thérapeutique des isoflavones sur les symptômes de la ménopause, bien qu'elles adoptent une position positive prudente. Il est également avancé que les isoflavones sont commercialisées sous différentes formes et en combinaison avec d'autres plantes et que la qualité de ces préparations n'est pas établie. Elles sont mises sur le marché en tant que compléments alimentaires, ce qui ne facilite pas la détection des risques.

L'étude de la littérature se réfère au guide de pratique de l'AWMF (2020). Celles-ci mentionnent que l'équol 10 mg/jour peut être efficace. Le guide de pratique mentionne que la plupart des études n'ont pas identifié de différences entre les groupes d'intervention et les groupes témoins en ce qui concerne la sécurité. Aucune des études n'a relevé d'augmentation significative de l'épaisseur de l'endomètre.

### 8.2.4.2. Commentaire de l'expert

Les isoflavones sont présentes sous forme de glycosides dans les plantes et sont d'abord hydrolysées dans l'intestin. Ils doivent ensuite être transformés en équol, un composé dont la structure est similaire à celle de l'estradiol. Le degré de métabolisation en équol diffère d'un patient à l'autre, ce qui explique en partie la différence d'effet entre les patientes (Vergne 2007).

**Figure 22.** Métabolisation de l'isoflavone daidzine (soja) en estrogène actif équol



**Figure :** métabolisation de l'isoflavone daidzine (soja) en estrogène actif équol. Cette conversion n'est pas complète et varie d'une patiente à l'autre (Vergne 2007).

L'« *Herbal Medicinal Product Committee* » (HMPC) de l'EMA a publié un « *rapport d'évaluation* » et un « *communiqué officiel* » sur les graines de soja. En ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité clinique, le HMPC déclare : *“The clinical pharmacology and efficacy of ethanolic extracts of soya bean containing isoflavones in the relief of menopausal symptoms are rather complex to overview. As previously described, there is an inherent complexity with regards to the different isoflavones, their metabolites and pharmacokinetic properties, as well as the lack of information on how different processing methods influence product composition and clinical efficacy. Therefore, the clinical efficacy should be evaluated for each preparation separately”* (Claeson 2018). Le HMPC note en outre que les exigences spécifiées dans la directive 2001/83/CE pour la préparation d'une monographie sur le soja n'ont pas été respectées. Les preuves d'efficacité thérapeutique sont insuffisantes pour attribuer l'étiquette « *usage bien établi* » à des préparations spécifiques. En outre, aucun médicament à base



de soja n'a été enregistré dans l'Union européenne depuis au moins 30 ans, ce qui est une exigence de la directive pour obtenir le label « usage traditionnel ».

Portella et al (Portella 2024) concluent également que les revues et les méta-analyses présentent une trop grande hétérogénéité. Il est préférable d'évaluer des études individuelles de haute qualité. La sélection des patientes, la description claire de la préparation utilisée, la comparaison avec le contrôle et la définition des mesures des résultats jouent ici un rôle crucial.

Aucun médicament à base de soja n'est disponible en Belgique. Toutes les préparations ont le statut de complément alimentaire et sont soumises aux dispositions de l'*arrêté royal (AR) relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées de plantes ou de préparations de plantes ou en contenant*. Cet AR a été régulièrement mis à jour depuis 2017, les dernières modifications ayant été publiées au Moniteur belge du 30 janvier 2024<sup>5</sup> (28). La liste 3 de cet AR énumère plus de 1 000 espèces végétales dont certaines parties peuvent être utilisées dans les compléments alimentaires. Pour *Glycine max* (L.) Merr. des restrictions s'appliquent : « *L'apport journalier recommandé ne doit pas conduire à un apport d'isoflavones (exprimé en glycoside du composant principal) supérieur à 40 mg. Les résultats des analyses doivent être disponibles pour chaque lot de produits* ». Seul le fruit (fève de soja) peut être utilisé comme matière première. La quantité de 40 mg a été choisie arbitrairement et repose partiellement sur des références dans la littérature, notamment Patisaul & Jefferson (2010) (Patisaul 2010). Cette limite supérieure autorisée est environ 20 à 40 fois plus élevée que l'apport moyen d'isoflavones dans un régime alimentaire occidental. Les demandes de notification sont suivies par la Commission d'avis des Préparations de Plantes au sein de l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA).

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a publié en 2015 les résultats des études de sécurité menées sur les utilisateurs de soja et d'autres sources d'isoflavones. L'impact possible sur le tissu mammaire (n=2.216), l'utérus (n=1.484) et la glande thyroïde (n=925) a été vérifié sur plusieurs mois, voire plusieurs années (EFSA 2015).

**Tableau 22.** Résumé des doses d'isoflavones et de la période de prise au cours de laquelle aucun effet indésirable n'a été observé dans les études humaines (EFSA 2015).

Type of preparation	Daily dose without effect (mg/day)			Dose without effect in all three target organs (mg/day)	Duration of intake without effect in all three target organs (months)
	Duration of intake (months)				
	Target organ: mammary gland	Target organ: uterus	Target organ: thyroid		
Soy isoflavones/ soy extract	100 (total)	150 (total)	200 (aglycones)	100 (total isoflavones)	10
	10	30	24		
Soy protein	99 (aglycones)	120 (aglycones)	132 (aglycones)	99 (aglycone)	3
	12	6	3		
Daidzein rich isoflavones	120 (total)	72 (total)	120 (aglycones)	72 (total)	6
	24	6	24		
Genistein	54	54	54	54 <sup>(a)</sup>	36
	36	36	36		
Red clover	43.5 (total)	80 (aglycones)	120 (aglycones)	43.5 (total isoflavones)	3
	12	3	12		

## Conclusion

Les constatations formulées dans la recherche bibliographique étendue ont été comparées à d'autres sources, en particulier l'EMA, l'EFSA, l'AFSCA et des données de la littérature. Le processus décisionnel des deux approches correspond largement. Une trop grande diversité dans la conception

<sup>5</sup> Arrêté royal du 12 décembre 2023 modifiant l'arrêté royal du 31 août 2021 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes. Moniteur Belge 30 janvier 2024.



des études rend difficile la formulation de conclusions générales. La préférence va à une approche individuelle de la recherche clinique. Il a aussi été porté attention à une limite supérieure sûre en termes d'apport d'isoflavones phyto-estrogéniques. Il n'y a pas de médicaments à base de soja sur le marché belge.

## 8.2.5. Trèfle rouge ou *Trifolium pratense* L.

### 8.2.5.1. Données tirées de l'étude de la littérature

Selon NICE (2019), il a été démontré que le trèfle rouge supprime de manière significative l'anxiété chez les patientes présentant des symptômes climatériques. D'autres traitements sont toutefois préférables, car on ne dispose pas de suffisamment d'informations sur la sécurité d'utilisation du trèfle rouge. FR 2021 mentionne que le trèfle rouge inhibe plus les bouffées de chaleur que le placebo. Les préparations étudiées contenant du trèfle rouge sont insuffisamment caractérisées en termes de teneur en isoflavones et en phyto-estrogènes.

### 8.2.5.2. Commentaire de l'expert

Les études publiées sur l'application du trèfle rouge dans la ménopause présentent des faiblesses : des lacunes méthodologiques (notamment l'absence de comparaison avec un placebo, une description insuffisante de l'aveuglement et de la randomisation), un faible nombre de patientes par étude, trop peu d'informations sur la préparation utilisée et un nombre limité d'études (Portella 2024).

En Belgique, il n'existe que des compléments alimentaires contenant du trèfle rouge. La notification est réglementée par un AR (voir soja), qui fixe une limite supérieure à l'apport journalier en isoflavones : « *l'apport journalier recommandé ne doit pas conduire à un apport en isoflavones (exprimé en glycoside du composant principal) supérieur à 40 mg. Les résultats des analyses doivent être disponibles pour chaque lot de produits* ». <sup>6</sup>

#### Conclusion

La conclusion de l'étude de la littérature correspond à celles trouvées dans les sources supplémentaires. Aucun médicament contenant du trèfle rouge n'est enregistré en Belgique.

## 8.2.6. Graine de lin ou *Linum usitatissimum* L.

### 8.2.6.1. Données tirées de l'étude de la littérature

En ce qui concerne les graines de lin, FR 2021 conclut que les évaluations portant sur l'utilisation de lignanes (y compris de graines de lin) ont produit des résultats discordants et des études très hétérogènes de faible qualité méthodologique. L'AWMF 2020 mentionne que les graines de lin à des doses d'au moins 100 mg/jour sont possiblement efficaces.

---

<sup>6</sup> Arrêté royal du 12 décembre 2023 modifiant l'arrêté royal du 31 août 2021 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes. Moniteur Belge 30 janvier 2024.



## 8.2.6.2. Commentaire de l'expert

Dans la monographie du HMPC, l'indication thérapeutique des graines de lin est limitée aux symptômes gastro-intestinaux. Le « rapport d'évaluation » mentionne des effets estrogéniques (Wiesner 2015). Toutefois, les études cliniques présentent des faiblesses : qualité méthodologique, randomisation peu claire, évaluation de l'aveuglement et absence de la mention ou pas *d'une analyse en intention de traiter* (Portella 2024). Pourtant, la monographie contient l'avertissement suivant : *"investigations in healthy women suggest that long term use of linseed may have an oestrogenic effect, and its use is therefore not recommended in women with hormonally dependent tumours"* (Wiesner 2015).

## 8.2.7. Ginseng ou *Panax ginseng* C.A. Mey

### 8.2.7.1. Données tirées de l'étude de la littérature

Le rapport sur l'étude de la littérature mentionne que, selon l'AWMF 2020, les données ne sont pas suffisantes pour se prononcer sur le ginseng, tandis que FR 2021 mentionne que l'utilisation de ginseng ne semble pas efficace sur la fréquence des bouffées de chaleur et le score de qualité de vie des femmes.

### 8.2.7.2. Commentaire de l'expert

Le *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) de l'EMA n'a retenu aucune indication thérapeutique liée aux symptômes climatériques dans la proposition de monographie révisée sur la racine de ginseng : *"Traditional herbal medicinal product for symptoms of asthenia such as fatigue and weakness"* (TU). Le « rapport d'évaluation » à l'appui fournit les mêmes informations que celles figurant dans les guides de pratique (Länger 2023).

## 8.2.8. Huile d'onagre – *Oenothera biennis* L.

### 8.2.8.1. Données tirées de l'étude de la littérature

L'huile d'onagre ne semble pas efficace pour réduire la fréquence des bouffées de chaleur (FR 2021).

### 8.2.8.2. Commentaire de l'expert

La monographie du HMPC (EMA) ne contient aucune indication thérapeutique liée à la ménopause : *"traditional herbal medicinal product for the symptomatic relief of itching in acute and chronic dry skin conditions exclusively based upon long-standing use"*. Le « rapport d'évaluation » qui l'accompagne traite de l'utilisation de l'huile d'onagre pour les symptômes climatériques. L'évaluation de ces études a abouti aux mêmes conclusions que l'étude de la littérature : il n'y a pas suffisamment de preuves pour l'utilisation de l'huile d'onagre (Laekeman 2018).



## 8.2.9. *Rheum rhaponticum* L.

### 8.2.9.1. Données tirées de l'étude de la littérature

L'étude de la littérature fait référence aux guides de pratique allemands (AWMF 2020) en mentionnant que, selon ces guides de pratique, *Rheum rhaponticum* peut avoir un certain effet sur les symptômes climatériques.

### 8.2.9.2. Commentaire de l'expert

Le « rapport d'évaluation » du HMPC (EMA) met en garde contre le mélange de la rhubarbe chinoise ou de la racine de *Rheum palmatum* L. avec *Rheum rhaponticum*, ce qui pourrait entraîner une contamination par les glycosides de stilbène. L'identification sans ambiguïté de la plante ne semble pas facile (Knöss 2020).

## 8.2.10. Houblon ou *Humulus lupulus* L.

### 8.2.10.1. Données tirées de l'étude de la littérature

Le houblon n'est mentionné dans l'étude que pour ses interactions possibles avec les estrogènes et les anti-estrogènes : *“Some authors have expressed concern that herbs such as ... lupulus have shown significant oestrogenic activity in studies in animals and in vitro, and might interfere with competitive oestrogen receptor antagonists such as tamoxifen”*.

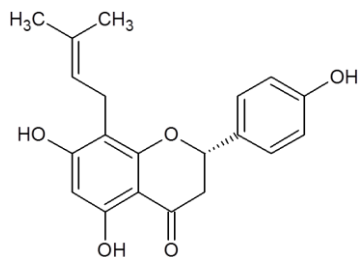
### 8.2.10.2. Commentaire de l'expert

La monographie Cône de houblon du HMPC ne contient aucune indication relative aux symptômes climatériques : *“Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep”*. Le « rapport d'évaluation » ci-joint fait état de trois études à petite échelle contrôlées par placebo dans lesquelles des patients souffrant de symptômes climatériques ont été inclus. Deux de ces études ont utilisé un extrait de houblon standardisé en 8-prényl-naringénine. Aucune relation dose-activité n'a été observée dans une étude à trois bras (Vlietinck 2014).

Lorsque des préparations de cônes de houblon sont utilisées comme ingrédients dans des compléments alimentaires, la restriction suivante s'applique : *« l'apport journalier recommandé ne doit pas conduire à un apport de 8-prényl-naringénine supérieur à 400 µg. Les résultats des analyses doivent être disponibles pour chaque lot de produits »*<sup>7</sup>. La 8-prényl-naringénine est connue pour ses propriétés estrogéniques (Vlietinck 2014).

---

<sup>7</sup> Arrêté royal du 12 décembre 2023 modifiant l'arrêté royal du 31 août 2021 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes. Moniteur Belge 30 janvier 2024.

**Figure 24.** structure de la 8-prényl-naringénine (d'après Gareth Chebi)

## 8.2.11. Sauge ou *Salvia officinalis* L.

### 8.2.11.1. Ajouts de l'expert

L'étude de la littérature ne mentionne pas la sauge. La monographie du HMPC est limitée à l'indication suivante : *“traditional herbal medicinal product for relief of excessive sweating”* (Fossum 2016). Cette indication peut indirectement ouvrir des applications pour les bouffées de chaleur dues à la ménopause. Il s'agit d'une utilisation traditionnelle (TU).

## 8.2.12. Maca ou *Lepidium meyenii* Walp.

### 8.2.12.1. Ajouts de l'expert

Cette plante n'a pas été mentionnée dans l'étude de la littérature. *Lepidium meyenii* améliorerait les fonctions sexuelles chez les femmes ménopausées, notamment en augmentant la libido et en réduisant la sécheresse vaginale. Les études cliniques publiées présentent des incohérences concernant la nature de la préparation, la durée de l'étude et les doses utilisées (Portella 2024).

En Belgique, la racine est autorisée dans les compléments alimentaires conformément à l'Arrêté royal avec la restriction suivante : *« l'analyse doit montrer que la préparation ne contient pas de quantités détectables d'alcaloïdes »*.

## 8.2.13. Tribulus ou *Tribulus terrestris* L.

### 8.2.13.1. Ajouts de l'expert

Cette plante n'est pas abordée dans l'étude de la littérature. Elle est utilisée traditionnellement pour augmenter la fonction sexuelle chez les femmes ménopausées. On dispose de trop peu de recherches cliniques publiées pour confirmer cet effet (Portella 2024).

Les parties cuites de la plante entière sont autorisées dans les compléments alimentaires, mais avec des restrictions : *« l'apport journalier recommandé ne doit pas conduire à un apport de saponines supérieur à 15 mg. L'étiquetage doit mentionner les avertissements suivants : ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'utilisation concomitante d'un traitement contre l'hypertension ou d'un traitement antidiabétique. Ne pas utiliser chez les enfants et les adolescents de moins de 21 ans »*.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Arrêté royal du 12 décembre 2023 modifiant l'arrêté royal du 31 août 2021 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes. Moniteur Belge 30 janvier 2024.





### 8.3. Conclusion du jury

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

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

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

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

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

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

Le tableau ci-dessous du jury donne un aperçu des traitements non hormonaux disponibles.

De plus amples informations, notamment sur les effets indésirables existants des médicaments, sont disponibles sur le site web du CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)).

**Tableau 23.** Aperçu des traitements non hormonaux disponibles

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





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

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

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

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

# Conclusion générale

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

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

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

En outre, le THM est une **option thérapeutique efficace** pour le traitement des symptômes de la ménopause qui peut être envisagée chez les femmes en bonne santé dans les 10 premières années de la ménopause ou avant l'âge de 60 ans. La préférence absolue va aux estrogènes bioidentiques transdermiques et à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone (même en présence de facteurs de risque). Chez les femmes sans utérus, la préférence va aux préparations sans progestérone. Les patientes n'ont pas de risque accru d'accident vasculaire cérébral si le THM est instauré avant l'âge de 60 ans. Le traitement transdermique n'entraîne aucune augmentation des cas de thrombose veineuse profonde.<sup>9</sup> Les traitements locaux (hormonaux) pour les symptômes urogénitaux sont également recommandés.

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

---

<sup>9</sup> La phrase originale « Le traitement transdermique n'entraîne aucune augmentation des cas de thrombose veineuse profonde, de cancer du sein et de carcinome ovarien. » a été corrigée.



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

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

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

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

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

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



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

# Bibliographie

## Guides de pratique clinique sélectionnés

Abréviatiion	Guide de pratique clinique
<b>AWMF 2020</b>	AWMF-Registernummer 015-062; Leitlinienklasse S3 Stand; Peri- und Postmenopause –Diagnostik und Interventionen ; januari 2020
<b>FR 2021</b>	<p>F. Trémollières , N. Chabbert-Buffet et al., Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version); Gynécologie Obstétrique Fertilité &amp; Sénologie 49 (2021) 305–317.</p> <p>Long version includes in a special issue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flushes. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- How to diagnose menopause? Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Nutritional advices for postmenopausal woman. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Differential diagnosis of vasomotor symptoms. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Effects of physical activity and decreased sedentary behaviours in menopausal women. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Benefit–risk balance of hormone replacement therapy: Cancers and mortality. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast pain. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast tumour (clinical or radiological) and microcalcifications. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal</li> </ul>



	<p>uterine bleeding. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menopause hormone treatment. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Menopause, menopause hormone therapy and osteoporosis. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Menopause hormone therapy and cognition. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> <li>- Menopausal hormone therapy an cardiovascular risk. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</li> </ul> <p>Management of vulvovaginal atrophy: Physical therapies. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</p>
<b>NHG 2022</b> (Blom 2022)	NHG-Standaard De overgang (M73) versie 3.0, june 2022
<b>NICE Upd 2019</b>	- Menopause: diagnosis and management. Clinical Guideline NG23. September 2015/update december 2019
<b>USPSTF 2022</b> (Gartlehner 2022b)	US Preventive Services Task Force, Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons, JAMA November 1, 2022 Volume 328, Number 17

Les grades des recommandations et les niveaux de preuves définis dans chaque guide de pratique sont repris au chapitre 4.2 Grades des recommandations de l'étude de la littérature ([résumé](#)).

## Références

(Abramson 2021) Abramson BL, Black DR, Christakis MK, Fortier M, Wolfman W. Guideline No. 422e: Menopause and Cardiovascular Disease. J Obstet Gynaecol Can. 2021 Dec;43(12):1438-1443.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2021.09.010. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34895581.

(Achimaş-Cadariu 2023) Achimaş-Cadariu, P. A., Păun, D. L. & Paşca, A. Impact of Hormone Replacement Therapy on the Overall Survival and Progression Free Survival of Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 15, (2023).

(Al-Azzawi 1999) Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. Obstetrics and gynecology. 1999;93(2):258-64.

(Alexandersen 2000) Alexandersen P, Byrjalsen I, Christiansen C. Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone in postmenopausal women: effects on bone mass, lipoprotein metabolism, climacteric symptoms, and adverse effects. 2000;107(3):356-64.



- (Ameryckx 2024) Ameryckx L. Consensusvergadering aanpak menopauze. Beschrijving klinisch beeld en diagnose. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Amsterdam 2009) Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, Soeller I, Rockwell K, Shults J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cimicifuga racemosa (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(5):478-83.
- (Anderson 2012) Anderson, G. L. et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: Extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13, 476–486 (2012).
- (Angioli 2018) Angioli, R., D. Luvero, G. Armento, S. Capriglione, F. Plotti, G. Scaletta, S. Lopez, R. Montera, A. Gatti, G. B. Serra, P. Benedetti Panici and C. Terranova (2018). "Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?" *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 124: 51-60.
- (Archer 2003) Archer DF. Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(6):516-21.
- (Archer 2007) Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):911-8.
- (Archer 2012) Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, Warren MP. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(6):622-9.
- (Archer 2013) Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):227-35.
- (Archer 2015) Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(9):950-63.
- (Armeni 2023) Armeni A, Anagnostis P, Armeni E, Mili N, Goulis D, Lambrinoukaki I. Vasomotor symptoms and risk of cardiovascular disease in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023 May;171:13-20. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.02.004. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36907116.
- (Association 2020) Association, A. M. (2020). "Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials." *JAMA*. 2020;324(4):369-380. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768806>
- (Bacchi-Modena 1997) Bacchi-Modena A, Bolis P, Campagnoli C, De Cicco F, Meschia M, Pansini F, et al. Efficacy and tolerability of Estraderm MX, a new estradiol matrix patch. *Maturitas*. 1997;27(3):285-92.
- (Bachmann 2007) Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):771-9.
- (Bachmann 2008) Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(1):67-76.
- (Bachmann 2009a) Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):877-82.
- (Bachmann 2009b) Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):719-27.
- (Bachmann 2010) Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(2):132-40.
- (Baerug 1998) Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1998;1(3):219-28.





- (Bai 2007) Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007;58(1):31-41.
- (Baksu 2009) Baksu B, Baksu A, Göker N, Citak S. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2009;62(2):140-5.
- (Baracat 2002) Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2002;5(1):60-9.
- (Barnabei 2005) Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B, Schenken R, Johnson SR; Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):1063-73. doi: 10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18. PMID: 15863546.
- (Baumgardner 1978) Baumgardner SB, Condrea H, Daane TA, Dorsey JH, Jurow HN, Shively JP, et al. Replacement estrogen therapy for menopausal vasomotor flushes. Comparison of quinestrol and conjugated estrogens. *Obstetrics and gynecology*. 1978;51(4):445-52.
- (BCFI/CBIP 2019a) BCFI/CBIP. Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif. *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2019.
- (BCFI/CBIP 2019b) BCFI/CBIP. Informations récentes août 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. septembre 2019.
- (BCFI/CBIP 2020a) BCFI/CBIP. Réaction de la Société Belge de la Ménopause à l'article "Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif" paru dans les Folia de novembre 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. février 2020.
- (BCFI/CBIP 2020b) BCFI/CBIP. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein: suivi sur 20 ans des études WHI (Women's Health Initiative). *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2020.
- (BCFI/CBIP 2022) BCFI/CBIP. Informations récentes février 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications. *Folia Pharmacotherapeutica*. mars 2022.
- (BCFI/CBIP 2023) BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2023].
- (Bech 1998) Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1998;67(4-5):259-65.
- (Beer 2013a) Beer AM, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review)". *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:1022-1025.
- (Beer 2013b) Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; doi 10.1155/2013/860602.
- (Benedek-Jaszmann 1987) Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas*. 1987;Suppl 1:25-33.
- (Bergendal 2016) Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(6):593-9.
- (Berlanga 2003) Berlanga C, Mendieta D, Alva G, del Carmen Lara M. Failure of Tibolone to Potentiate the Pharmacological Effect of Fluoxetine in Postmenopausal Major Depression. *Journal of women's health (2002)*. 2003;12(1):33-9.
- (Berning 2000) Berning B, van Kuijk C, Bennink HJ, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;35(1):81-8.





- (Bibbins-Domingo 2005) Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Effect of hormone therapy on mortality rates among women with heart failure and coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2005;95(2):289-91.
- (Blom 2022) Blom JWDV, C. J., Eekhof H, Hoenjet E, Janssen CA, Schep A, Stevens NT, et al. NHG-Standaard De overgang (M73) NHG. 2022.
- (Blumenthal 1998) Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, et al., editors. The complete German commission E monographs. American Botanical Council, Austin, Texas 1998:90.
- (Bluming 2023) Bluming, A., H. Howard and L. R. D. (2023). "Tis\_but\_a\_scratch\_a\_critical\_review\_of\_the\_Women's\_Health\_Initiative\_evidence\_associating\_menopausal\_hormone\_therapy\_with\_the\_risk\_of\_breast\_cancer\_MENO\_230283\_1..5." *Menopause* 30(12): p 1241-1245.
- (Boardman 2015) Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
- (Bontempo 2024) Bontempo S, Yeganeh L, Giri R, Vincent AJ. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Feb;27(1):93-103. doi: 10.1080/13697137.2023.2273524. Epub 2024 Jan 15. PMID: 37933495.
- (Bouchard 2012) Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, Vincendon P, Bao W, Cheng RJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012;15(1):12-20.
- (Brayfield 2020) Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.)*. London: Pharmaceutical Press; 2020.
- (Briese 2007) Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment – results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas* 2007;57:405-414.
- (Brood-van Zanten 2020) Brood-van Zanten M.M.A., a. A. U., A. Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, g. M.A.A. van Trotsenburg, Wenen, g. O. W. • D.K.E van Dijken, Amsterdam and g. G. H. Z. G. • C.A.H. Janssen (2020). "<Praktische handleiding HST 3.pdf>." Dutch Menopause Society (DMS) en Richtlijnwerkgroep Menopauze. Management van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), ©2020.
- (Brunner 2005) Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Archives of internal medicine*. 2005;165(17):1976-86.
- (Brzozowska 2021) Brzozowska, M. and A. Lewinski (2021). "Hormonal replacement therapy in women with a history of internal genital organ malignancy." *Prz Menopauzalny* 20(1): 34-39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33935618>
- (Bumphenkiatikul 2020) Bumphenkiatikul T, Panyakhamlerd K, Chatsuwan T, Ariyasriwatana C, Suwan A, Taweepolcharoen C, et al. Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):173.
- (Buster 2008) Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1343-51.
- (Caan 2015) Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(6):607-15.
- (Campbell 1977) Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clinics in obstetrics and gynaecology*. 1977;4(1):31-47.
- (Cancer 2019) Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (2019)". ""Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence." [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(19\)31709-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(19)31709-X.pdf)
- (Cano 2012) Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(10):1130-9.



- (Canoa 2020) Antonio Canoa, Skye Marshall, Irene Zolfarolia. The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position. Sep 2020, *Maturitas*, Vol. 139, pp. 90-97.
- (Canonico 2007) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, 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(7):840-5.
- (Canonico 2010) Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(2):340-5.
- (Cartwright 2016) Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3497-505. doi: 10.1210/jc.2015-4063. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27340881.
- (Casper 1999) Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 1999;10(3):171-6.
- (Castelo-Branco 2021) Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms—an update on the evidence. *Climacteric [Internet]* 2021;24(2):109–19. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2020.1820477>.
- (Cauley 2003) Cauley, J. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290, 1729–1738 (2003).
- (Cherry 2002) Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9350):2001-8.
- (Chlebowski 2013) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick ML, Pettinger M, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*. 2013 Jun;20(6):600-8. doi: 10.1097/GME.0b013e31828392c4. PMID: 23511705; PMCID: PMC3855295.
- (Chlebowski 2018) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick ML, Pettinger M, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1313-1320. doi: 10.1097/GME.0000000000001235. PMID: 30358728.
- (Chlebowski 2024) Rowan T, Chlebowski, Aaron K, Aragaki, Kathy Pan, Reina Haque, Thomas E Rohan. Menopausal hormone therapy and ovarian and endometrial cancers: Long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 42, Number 16\_suppl, June 1, 2024, 2024 ASCO Annual Meeting. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.10506](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.10506)
- (Chung 1996) Chung TK, Yip SK, Lam P, Chang AM, Haines CJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral oestradiol on acute menopausal symptoms. *Maturitas*. 1996;25(2):115-23.
- (Chung 2021) Chung H-F, Zhu D, Dobson AJ, et al. Age at menarche and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of six studies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Published online 7 21, 2020. doi:10.1111/1471-0528.16393
- (Claeson 2018) Claeson P, Svedlund E. Assessment report on Glycine max (L.) Merr., semen. European Medicines Agency 05 June 2018.
- (Clavel-Chapelon 2015) Clavel-Chapelon, F. and E. N. S. Group (2015). "Cohort Profile: The French E3N Cohort Study." *Int J Epidemiol* 44(3): 801-809.
- (Cohen 1999) Cohen L, Coxwell WL, Melchione T, Koltun W, Gibson E, Gupta N, et al. Low-dose 17-beta estradiol matrix transdermal system in the treatment of moderate-to-severe hot flushes in postmenopausal women. *Current Therapeutic Research*. 1999;60(10):534-47.
- (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015) Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, C. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. (2015) doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1.



- (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019) Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Summary Background Published findings on breast cancer risk associated with different types of menopausal hormone therapy (MHT) are inconsistent, with limited information on long-term effects. We bring together the epidemiological evidence, published and unpublished, on these associations, and review the relevant randomised evidence. *The Lancet* 394, 1159–1168 (2019).
- (Collins 2006) Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *European heart journal*. 2006;27(17):2046-53.
- (Coope 1981) Coope J. Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1981;31(224):134-40.
- (Costanian 2020) Costanian, C., S. Zangiabadi, S. A. Bahous, R. Deonandan and H. Tamim (2020). "Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors." *Climacteric* 23(3): 213-223.
- (Crew 2007) Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, Sierra A, Hershman DL. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3877-83. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7573. PMID: 17761973.
- (Crisafulli 2004) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(4):400-4.
- (Cruz 2018) Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. 2018;25(1):21-8.
- (Cummings 2008) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):697-708.
- (Czarnecka 2000) Czarnecka D, Klocek M, Betkowska-Korpała B, Jankowski P, Olszanecka A, Kawecka-Jaszcz K. [Influence of hormone replacement therapy on the quality of life in postmenopausal women with hypertension]. *Przegląd lekarski*. 2000;57(7-8):397-401.
- (Daly 1996) Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9033):977-80.
- (Danforth 2007) Danforth, K. N., S. S. Tworoger, J. L. Hecht, B. A. Rosner, G. A. Colditz and S. E. Hankinson (2007). "A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk." *Br J Cancer* 96(1): 151-156.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179984>
- (Davison 2013) Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ, Jane F, Leech J, Maruff P, et al. Continuous-combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. 2013;20(10):1020-6.
- (Dayal 2005) Dayal M, Sammel MD, Zhao J, Hummel AC, Vandenbourne K, Barnhart KT. Supplementation with DHEA: effect on muscle size, strength, quality of life, and lipids. *Journal of women's health (2002)*. 2005;14(5):391-400.
- (de Aloysio 1998) de Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarello M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas*. 1998;29(3):261-4.
- (De Aloysio 2000) De Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung*. 2000;50(3):293-300.
- (De Novaes Soares 2001) de Novaes Soares C, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of Estradiol for the Treatment of Depressive Disorders in Perimenopausal Women: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.
- (De vos 2010) De vos P et al. Primary ovarian insufficiency, *Lancet*, 2010 Sep 11;376(9744):911-21.



- (de Vrijer 1999) de Vrijer B, Snijders MP, Troostwijk AL, Thé S, Iding RJ, Friese S, et al. Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34(1):47-55.
- (Deli 2020) Deli, T., M. Orosz and A. Jakab (2020). "Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature." *Pathol Oncol Res* 26(1): 63-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617760>
- (Demetrio 2011) Demetrio FN, Rennó J, Jr., Gianfaldoni A, Gonçalves M, Halbe HW, Filho AH, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Archives of women's mental health*. 2011;14(6):479-86.
- (Depypere 2022) Depypere H, Vergallo A, Lemercier P, Lista S, Benedet A, Ashton N, Cavedo E, Zetterberg H, Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H; Neurodegeneration Precision Medicine Initiative (NPMI). Menopause hormone therapy significantly alters pathophysiological biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1320-1330. doi: 10.1002/alz.12759. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36218064.
- (Depypere 2024) Depypere H. Neurologische en psychische effecten. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Derman 1995) Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy -- a placebo-controlled study. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1995;40(2):73-8.
- (Dessole 2004) Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(1):49-56.
- (Diem 2018) Diem SJ, Guthrie KA, Mitchell CM, Reed SD, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of vaginal estradiol tablets and moisturizer on menopause-specific quality of life and mood in healthy postmenopausal women with vaginal symptoms: a randomized clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2018;25(10):1086-93.
- (Dinger 2016) Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2016;19(4):349-56.
- (Directive 2001/83/EC) Directive 2001/83/EC of the european parliament and of the council of 6 november 2001 on the community code relating to medicinal products for human use.
- (Dören 1999) Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause (New York, NY)*. 1999;6(4):299-306.
- (Douketis 2005) Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(5):943-8.
- (Dugan 2006) Dugan SA, Powell LH, Kravitz HM, Everson Rose SA, Karavolos K, Luborsky J. Musculoskeletal pain and menopausal status. *Clin J Pain*. 2006 May;22(4):325-31. doi: 10.1097/01.ajp.0000208249.07949.d5. PMID: 16691084.
- (EFSA 2015) European Food Safety Authority (EFSA). Risk assessment for peri-and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal* 2015, 13 (10):4246, 342 pp.
- (El Khoudary 2019) El Khoudary SR, 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). 2019, *Menopause*, Vol. 26(10), pp. 1213–1227.
- (El Khoudary 2020) El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Dec 2020, *Circulation*, Vol. 22, p. 142(25).
- (Elfituri 2005) Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-eastern postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;52(1):52-9.
- (ELITE Research Group 2016) ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31
- (EMA 2024) European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc> (access on 4th of May 2024).



- (EMA 2006) EMA public statement on herbal medicinal products containing *cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root) - serious hepatic reactions. London, 18 July 2006 Doc. Ref.: EMA/269259/2006.
- (Endrikat 2007) Endrikat J, Graeser T, Mellinger U, Ertan K, Holz C. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1mg estradiol valerate/2mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(2):201-7.
- (Eriksen 1992) Eriksen PS, Rasmussen H. [Vagifem. A new low-dosage estradiol preparation for local treatment of postmenopausal urogenital atrophy]. *Ugeskrift for laeger*. 1992;154(16):1122-4.
- (ESCP 2003) ESCOP Monographs 2nd edition. *Cimicifugae rhizoma – Black cohosh*. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003:79-91.
- (ESHRE 2016) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.
- (Espeland 2004) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2959-68. doi: 10.1001/jama.291.24.2959. PMID: 15213207
- (Farr 2013) Farr J, Khosla S, Miyabara Y, Miller V and Kearns A. Effects of Estrogen with Micronized Progesterone on Cortical and Trabecular Bone Mass and Microstructure in Recently Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2013, 98(2):E249–E257
- (Faubion 2015) Faubion, S. S., C. L. Kuhle, L. T. Shuster and W. A. Rocca (2015). "Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management." *Climacteric* 18(4): 483-491. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
- (Felmeden 2000) Felmeden, D. C. and G. Y. H. Lip (2000). "Hormone Replacement Therapy and Hypertension." *Blood Pressure* 9(5): 246-249. <https://dx.doi.org/10.1080/080370500448614>
- (Ferretti 2018) Ferretti MT, Iulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Schumacher Dimech A, Santucci Chadha A, Baracchi F, Girouard H, Misoch S, Giacobini E, Depypere H, Hampel H; Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. Sex differences in Alzheimer disease - the gateway to precision medicine. *Nat Rev Neurol*. 2018 Aug;14(8):457-469. doi: 10.1038/s41582-018-0032-9. PMID: 29985474.
- (Ferri 2018) Ferri, L. A., N. Morici, G. Bassanelli, N. Franco, L. Misuraca, L. Lenatti, E. L. Jacono, C. Leuzzi, E. Corrada, T. C. Aranzulla, D. Colombo, A. Cagnacci, F. Prati, S. Savonitto and L. A. Investigators (2018). "History of vasomotor symptoms, extent of coronary artery disease, and clinical outcomes after acute coronary syndrome in postmenopausal women." *Menopause* 25(6): 635-640.
- (Firquet 2024) Firquet A. INAMI – RIZIV Consensus conference. La prise en charge de la ménopause. Schémas de traitements pharmacologiques de la ménopause. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Foidart 1991) Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestrinol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas*. 1991;13(2):99-107.
- (Formoso 2016) Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10(10):Cd008536.
- (Fossum 2016) Fossum G. Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency 20 September 2016.
- (Freedman 2009) Freedman M, Kaunitz AM, Reape KZ, Hait H, Shu H. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):735-41.
- (Frei-Kleiner 2005) Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2005;51(4):397-404.
- (Gallagher 2001) Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4717-26.





- (Gallagher 2007) Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71. doi: 10.1097/gme.0b013e31804c793d. PMID: 17476146.
- (Gambacciani 2003) Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2003;44(2):157-63.
- (Gartlehner 2022) Gerald Gartlehner, Sheila V. Patel, Shivani Reddy, Caroline Rains, Manny Coker-Schwimmer, Leila Kahwati. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [book]2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586478/>.
- (Gartlehner 2022b) Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2022;328(17):1747-65.
- (Gast 2009) Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girão MJ, Zinaman MJ. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):247-56.
- (Gelfand 2003) Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(1):29-36.
- (Geller 2009) Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(6):1156-66.
- (Gibson 2020) Gibson CJ, Huang AJ, Larson JC, Mitchell C, Diem S, LaCroix A, et al. Patient-centered change in the day-to-day impact of postmenopausal vaginal symptoms: results from a multicenter randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(1):99.e1-.e9.
- (Gilsanz 2017) Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, DeCarli C, Dean A, Whitmer RA. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology*. 2017 Oct 31;89(18):1886-1893. doi: 10.1212/WNL.0000000000004602. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28978656; PMCID: PMC5664296.
- (Gold 2006) Gold E, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health*. 2006. 2006, *Am J Public Health*, Vol. 96(7):, pp. 1226–1235.
- (Gompel 2020) Gompel, M. A. H. R. a. A. (2020). "Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone. Rodrigues, gompel, 2020.pdf." <https://doi.org/10.1080/03630242.2020.1824956>
- (Good 1996) Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Double-masked, multicenter study of an estradiol matrix transdermal delivery system (Alora) versus placebo in postmenopausal women experiencing menopausal symptoms. Alora Study Group. *Clinical therapeutics*. 1996;18(6):1093-105.
- (Good 1999) Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1999;2(1):29-36.
- (Gordon 2018) Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. 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(2):149-57.
- (Grady 1998) Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Controlled clinical trials*. 1998;19(4):314-35.
- (Grady 2000) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(9):689-96.
- (Grady 2002) Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama*. 2002;288(1):49-57.



- (Graham 2022) Graham, S., D. F. Archer, J. A. Simon, K. M. Ohleth and B. Bernick (2022). "Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins." *Gynecol Endocrinol* 38(11): 891-910. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36075250>
- (Grant 2015) Grant MD, Marbella A, Wang AT, Pines E, Hoag J, Bonnell C, et al. Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2015.
- (Gupta 2013) Gupta B, Mittal P, Khuteta R, Bhargava A. A Comparative Study of CEE, Tibolone, and DHEA as Hormone Replacement Therapy for Surgical Menopause. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2013;63(3):194-8.
- (Haines 2003) Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas*. 2003;44(3):207-14.
- (Haines 2009) Haines C, Yu SL, Hiemeyer F, Schaefer M. Micro-dose transdermal estradiol for relief of hot flashes in postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(5):419-26.
- (Hale 2009) Hale G, Hughes C, Burger H 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: The Journal of The North American menopause society* 2009, Vol. 16, pp. 50-59.
- (Hammar 1998) Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(8):904-11.
- (Hammar 2007) Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(12):1522-9.
- (Hänggi 1997) Hänggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhäuser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas*. 1997;27(2):133-43.
- (Harman 2014) Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hopkins PN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Neal-Perry G, Santoro N, Taylor HS, Vittinghoff E, Yan M, Hodis HN. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 19;161(4):249-60. doi: 10.7326/M14-0353. PMID: 25069991.
- (Hassa 2010) Hassa H, Tanir HM, Oge T. Is placebo as effective as estrogen regimens on vasomotor symptoms in women with surgical menopause? *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2010;37(2):135-7.
- (Hays 2003) Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1839-54.
- (Hedrick 2009) Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht LJ. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):132-40.
- (Herrington 2000a) Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Controlled clinical trials*. 2000;21(3):257-85.
- (Herrington 2000b) Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(8):522-9.
- (Hirschberg 2020) Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2020;27(5):526-34.
- (Hlatky 2002) Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *Jama*. 2002;287(5):591-7.



- (Hodis 2003) Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2003;349(6):535-45.
- (Hodis 2016) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505241. PMID: 27028912; PMCID: PMC4921205.
- (Høibraaten 2000) Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(6):961-7.
- (Hsia 2002) Hsia J, Alderman EL, Verter JI, Rogers WJ, Thompson P, Howard BV, et al. Women's angiographic vitamin and estrogen trial: design and methods. *Controlled clinical trials*. 2002;23(6):708-27.
- (Huber 2002) Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan SM, Christau S, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(8):886-93.
- (Hudita 2003) Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2003;7(5):117-25.
- (Hulley 1998) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
- (Jacobsen 2012) Jacobsen DE, Melis RJ, Verhaar HJ, Olde Rikkert MG. Raloxifene and tibolone in elderly women: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(2):189.e1-7.
- (Jacobson 2001) Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2739-45.
- (Jang 2019) Jang, Y. C., Huang, H. L. & Leung, C. Y. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019 19:1 19, 1–10 (2019).
- (Jensen 1983) Jensen J, Christiansen C. Dose-response and withdrawal effects on climacteric symptoms after hormonal replacement therapy. A placebo-controlled therapeutic trial. *Maturitas*. 1983;5(2):125-33.
- (Jirapinyo 2003) Jirapinyo M, Theppisai U, Manonai J, Suchartwatnachai C, Jorgensen LN. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(9):857-66.
- (Joris 2024). Joris A. INAMI-RIZIV Consensus conference. Management of menopause. Influence of menopause hormone therapy (MHT) on Musculoskeletal effects. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Joyce 2011) Joyce T, Bromberger, Howard M, Kravitz. Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep and 38(3):. sept, 2011, obstet Gynecol Clin North Am, Vol. 38(3):, pp. 609–625.
- (Kantarci 2024) Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG, Kara F, Kendall-Thomas J, Kapoor E, Fields JA, James TT, Lobo RA, Manson JE, Pal L, Hammers DB, Malek-Ahmadi M, Cedars MI, Naftolin FN, Santoro N, Miller VM, Harman SM, Dowling NM, Gleason CE. Cardiometabolic outcomes in Kronos Early Estrogen Prevention Study continuation: 14-year follow-up of a hormone therapy trial. *Menopause*. 2024 Jan 1;31(1):10-17. doi: 10.1097/GME.0000000000002278. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37989141; PMCID: PMC10756493.
- (Karsidag 2012) Karsidag Ç, Karsidag AYK, Büyükbayrak EE, Kars B, Pirimoglu M, al e. Comparison of Effects of Two Different Hormone Therapies on Mood in Symptomatic Postmenopausal Women. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2012;49.
- (Kenemans 2009) Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):135-46.





- (Kernan 1998) Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrel PM, Makuch R, Horwitz RI. Estrogen after ischemic stroke: clinical basis and design of the Women's Estrogen for Stroke Trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 1998;7(1):85-95.
- (Khan 2003) Khan MA, Hlatky MA, Liu MW, Lin F, Rogers WJ, Shlipak MG. Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The American journal of cardiology*. 2003;91(8):989-91, a7.
- (Kiss 2024) Kiss P, Depypere H, De Meester M, Vingerhoets I, Van Hoecke M, Braeckman L. Need for recovery after work and associated risk factors in working menopausal women. *Maturitas*. 2024 Sep;187:108054. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108054. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38905864
- (Knöss 2018) Knöss W. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency 27 March 2018.
- (Knöss 2020) Knöss W, Wiesner J. Assessment report on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix. European Medicines Agency 6 May 2020.
- (Kökçü 2000) Kökçü A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;36(1):75-80.
- (Kotsopoulos 2010) Kotsopoulos, J. et al. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: Results from the nurses' health study. *Breast Cancer Research* 12, (2010).
- (Kravitz 2017) Kravitz HM, et al. Sleep Trajectories Before and After the Final Menstrual Period in The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). 2017, *Curr Sleep Med Rep.* , Vol. 3(3), pp. 235–250.
- (Kroiss 2005) Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(2):228-33.
- (Kronenberg 2009) Kronenberg F, Warren MP, Coleton M, Jin Z, McMahon DJ, Sauberli W. Effect of black cohosh extract on hot flashes and other menopausal symptoms. Poster presentation, 20th Annual Meeting, North American Menopause Society, San Diego, CA. 2009.
- (Kubista 2007) Kubista E, Planellas Gomez JV, Dowsett M, Foidart JM, Pohlodek K, Serreyn R, et al. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(14):4185-90.
- (Kulkarni 2018) Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib A-R, Worsley R, Thew C, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *Journal of Affective Disorders*. 2018;236:88-92.
- (Labrie 2009) Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):907-22.
- (Labrie 2015) Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015;12(12):2401-12.
- (Labrie 2016) Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(3):243-56.
- (LaCroix 2011) LaCroix, A. Z. et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 305, 1305–1314 (2011).
- (Laekeman 2018) Laekeman G. Assessment report on *Oenothera biennis* L. or *Oenothera lamarckiana* L., oleum. European Medicines Agency 5 June 2018.
- (Laekeman 2024) Laekeman G. Niet jhormonale menopauzale behandelingswijzen. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Laliberte 2011) Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(10):1052-9.



- (Landgren 2002) Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(10):1109-14.
- (Langer 2006) Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(5):1320-7.
- (Länger 2023) Länger R. Assessment report on Panax ginseng C.A.Mey., radix. Draft – Revision 1. European Medicines Agency 12 May 2023.
- (Lara 2023) Lara LA, Cartagena-Ramos D, Figueiredo JB, Rosa ESACJ, Ferriani RA, Martins WP, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023;8(8):Cd009672.
- (Leach 2012) Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2012(9):Cd007244.
- (Lee 2007) Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361-9.
- (Lee 2023) Lee, J. K., Yun, H., Kim, H., Yun, B. H. & Seo, S. K. Tibolone and Breast Cancer. *J Menopausal Med* 29, 92 (2023).
- (Leening 2014) Maarten J G Leening, Bart S Ferket, Ewout W Steyerberg, Maryam Kavousi, Jaap W Deckers, Daan Nieboer, Jan Heeringa, Marileen L P Portegies, Albert Hofman, M Arfan Ikram, M G Myriam Hunink, Oscar H Franco, Bruno H Stricker, Jacqueline C M Witteman, Jolien W Roos-Hesselink. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ* 2014;349: 1-13.
- (Lehmann-Willenbrock 1988) Lehmann-Willenbrock WE, Riedel HH. Klinische und endokronologische untersuchungen zur therapie ovarieller ausfallserscheinungen nach hysterektomie unter belassung der adnexe. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1988;110(10):611-8.
- (Lieberman 1994) Lieberman, E. H., MD, Marie D. Gerhard, MD, Akimi Uehata, MD, Brian W. Walsh, MD, Andrew P. Selwyn, MD, Peter Ganz, MD, Alan C. Yeung, MD, and Mark A. Creager, MD "Estrogen Improves Endothelium-Dependent, Flow-Mediated Vasodilation in Postmenopausal Women." *Annals of Internal Medicine* Volume 121, Number 12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00005>
- (Lillemon 2022) Lillemon JN, Karstens L, Nardos R, Garg B, Boniface ER, Gregory WT. The Impact of Local Estrogen on the Urogenital Microbiome in Genitourinary Syndrome of Menopause: A Randomized-Controlled Trial. 2022;28(6):e157-e62.
- (Lin 2011) Lin SQ, Sun LZ, Lin JF, Yang X, Zhang LJ, Qiao J, et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011;14(4):472-81.
- (Lin 2012) Lin, K. J., Cheung, W. Y., Lai, J. Y. C. & Giovannucci, E. L. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 130, 419–430 (2012).
- (Liske 2002) Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs VW, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*cimicifugae racemosa rhizoma*): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2002;11:163-174.
- (Liu 2011) Liu J, Allgood A, Derogatis LR, Swanson S, O'Mahony M, Nedoss B, et al. Safety and efficacy of low-dose esterified estrogens and methyltestosterone, alone or combined, for the treatment of hot flashes in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2011;95(1):366-8.
- (Liu 2012) Liu JH, Reape KZ, Hait HI. Synthetic conjugated estrogens-B and postmenopausal nocturnal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(1):78-84.
- (Lobo 2016) Lobo, R. A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 13:4 13, 220–231 (2016).
- (Loizzi 2023) Loizzi, V. et al. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci* 24, 764 (2023).



- (Londero 2021) Londero, A. P., Parisi, N., Tassi, A., Bertozzi, S. & Cagnacci, A. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: A meta-analysis. *J Clin Med* 10, 10 (2021).
- (Lorentzon 2022) Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, Cauley JA, LeBoff MS, McCloskey EV, Kanis JA. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability—results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int.* 2022 Nov;33(11):2297-2305. doi: 10.1007/s00198-022-06483-y. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35833956; PMCID: PMC9568435.
- (Maas 2021) A.H.E.M. Maas et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists *European Heart Journal* (2021) 42, 967–984
- (Mac Bride 2014) Mac Bride MB. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Low Dose Vaginal Estrogens in the Treatment of Vulvovaginal Atrophy [dissertation]. Rochester, MN: Mayo Graduate School. 2013.
- (MacGregor 2020) EA, MacGregor. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. EA, MacGregor. Dec 2020 , *Maturitas*, Vol. 142, pp. 24-30.
- (Manson 2007) Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2591-602. doi: 10.1056/NEJMoa071513. PMID: 17582069.
- (Manson 2016) Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med.* 2016 Mar 3;374(9):803-6. doi: 10.1056/NEJMp1514242. PMID: 26962899
- (Manson 2017) Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217. PMID: 28898378; PMCID: PMC5728370.
- (Manson 2020) Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton JV. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. *Menopause.* 2020 Aug;27(8):918-928. doi: 10.1097/GME.0000000000001553. PMID: 32345788.
- (Martin 1971) Martin PL, Burnier AM, Segre EJ, Avier Huix F. Graded sequential therapy in the menopause: A double-blind study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1971;111(2):178-86.
- (McVicker 2024) McVicker, L. et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 10, 103–108 (2024).
- (Meeuwssen 2002) Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002;41(1):35-43.
- (Mendoza 2000) Mendoza N, Suárez AM, Alamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas.* 2000;37(1):37-43.
- (Mendoza 2002) Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA. Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. *Maturitas.* 2002;41(4):289-98.
- (Meziou 2023) Meziou N, Scholfield C, Taylor CA, Armstrong HL. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis update. *Menopause* (New York, NY). 2023;30(6):659-71.
- (Million Women Study Collaborators 2005) Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 365, 1543–1551 (2005).
- (Mitchell 2018) Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine.* 2018;178(5):681-90.
- (Mitra 2022) Mitra, S., M. S. Lami, A. Ghosh, R. Das, T. E. Tallei, Fatimawali, F. Islam, K. Dhama, M. Y. Begum, A. Aldahish, K. Chidambaram and T. B. Emran (2022). "Hormonal Therapy for Gynecological Cancers: How Far Has



Science Progressed toward Clinical Applications?" *Cancers* (Basel) 14(3).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35159024>

(Mollá 2009) Mollá JMD, García-Sánchez Y, Romeu Sarri A, Pérez-López FR. Cimicifuga racemosa treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(1):21- 26.

(Morais-Socorro 2012) Morais-Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, Neto Francisco P, Rezende A, Azevedo G, et al. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(6):483-7.

(Morgan 2005) Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):774-80.

(Morrison 2004) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biological Psychiatry*. 2004;55(4):406-12.

(Muka 2016) Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):767-776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415. PMID: 27627190.

(NAMS 2017) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1362-1387. doi: 10.1097/GME.0000000000001241. PMID: 30358733.

(NAMS 2018) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1362-1387

(Nappi 2005) Nappi RE, Malvasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(1):30-5.

(Nappi 2006a) Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):818-25.

(Nerattini 2023) Nerattini M, Jett S, Andy C, Carlton C, Zarate C, Boneu C, Battista M, Pahlajani S, Loeb-Zeitlin S, Havryulik Y, Williams S, Christos P, Fink M, Brinton RD, Mosconi L. Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Front Aging Neurosci*. 2023 Oct 23;15:1260427. doi: 10.3389/fnagi.2023.1260427. PMID: 37937120; PMCID: PMC10625913.

(Neubauer 2024) Neubauer, H. P. Y., Yang MSc1; Seeger, Harald PhD1; Fehm, Tanja MD1; Cahill, Michael A. PhD2; Tong, Xiaowen MD3; Ruan, Xiangyan MD4; Mueck, Alfred O. MD, PharmD, PhD and Menopause (2024). "The presence of a membrane-bound progesterone receptor sensi... - Menopause." *Ibid*. 18(8):p 845-850, August 2011.

(Neven 2024) Neven P. Invloed van MHT op kankerrisico. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024

(Newton 2006) Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(12):869-79.

(Nielsen 2006) Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo-controlled study. *Maturitas*. 2006;53(2):184-90.

(Nijland 2009) Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(2):114-21.

(Notelovitz 2000a) Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(1 Pt 1):7-12.

(Notelovitz 2000b) Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):726-31.



- (Notelovitz 2000c) Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause* (New York, NY). 2000;7(5):310-7.
- (Nudy 2020) Nudy, Matthew MD; Jiang, Xuezhi MD, PhD; Aragaki, Aaron K. MS; Manson, JoAnn E. MD, DrPH; Shadyab, Aladdin H. PhD, MS, MPH; Foy, Andrew J. MD; Buerger, Jonathan MD; Kelsey, Anita M. MD; LeBlanc, Erin S. MD, MPH; Wild, Robert A. MD, MPH, PhD; Wactawski-Wende, Jean PhD; Stefanick, Marcia L. PhD; Robbins, John A. MD; Schnatz, Peter F. DO, FACOG, FACP, NCMP. The severity of vasomotor symptoms and number of menopausal symptoms in postmenopausal women and select clinical health outcomes in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D randomized clinical trial. *Menopause* 27(11):p 1265-1273, November 2020. | DOI: 10.1097/GME.0000000000001667
- (Olmez 2017) Olmez H, Kucucuk S, Akhan SE, Bastu E, Alatli FC, Disci R, et al. Effects of tibolone and hormone therapy (estradiol and medroxyprogesterone acetate) on the late toxic effects of radiotherapy in cervical cancer survivors: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2017;38(5):736-40.
- (Onalan 2005) Onalan G, Onalan R, Selam B, Akar M, Gunenc Z, Topcuoglu A. Mood scores in relation to hormone replacement therapies during menopause: a prospective randomized trial. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2005;207(3):223-31.
- (Osmanagaoglu 2006) Osmanağaoğlu MA, Atasaral T, Baltacı D, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2006;9(6):464-72.
- (Osmers 2005) Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1074-83.
- (Ouyang 2006) Ouyang P, Tardif JC, Herrington DM, Stewart KJ, Thompson PD, Walsh MN, et al. Randomized trial of hormone therapy in women after coronary bypass surgery. Evidence of differential effect of hormone therapy on angiographic progression of disease in saphenous vein grafts and native coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):375-86.
- (Palacios 2019) Palacios S et al. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health* 2019;15:1-8
- (Panay 2007) Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2007;10(2):120-31.
- (Parsey 2000) Parsey K, Ellman H, Rahman M. Randomised, Controlled Comparison of Transdermal Estradiol with Oral Conjugated Estrogens for the Relief of Hot Flashes. *Clinical Drug Investigation*. 2000;20(4):207-14.
- (Parsons 2003) Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, 3rd, Siddhanti S, Plouffe L, Jr. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(2):346-52.
- (Patisaul 2010) Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front. Neuroendocrin*. 2010;31:400-419.
- (Pefanco 2007) Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, Kuchel G, Walsh S, Kleppinger A, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(3):426-31.
- (PEPI study 1997) PEPI study. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas*, 1997 Jul;27(3):261-74.
- (Pérez Gutthann 1997) Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;314(7083):796-800.
- (Pinkerton 2013) Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Racketta J, Shi H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) trials. *Journal of women's health (2002)*. 2014;23(1):18-28.
- (Pinkerton 2020) Pinkerton, J. V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* 382, 446–455 (2020).





- (Pockaj 2006) Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2836-41.
- (Polisseni 2013) Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2013;74(2):172-8.
- (Polo-Kantola 1999) Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):873-80.
- (Polvani 1991) Polvani F, Zichella L, Bocci A, Bottiglioni F, Cagnazzo G, Campagnoli C, et al. A randomized comparative study for the clinical evaluation of hormone replacement by transdermal and oral routes. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1991;18(4):207-13.
- (Portella 2024) Schlechta Portella CF, De Azevedo Silva I, Simões RS, et al. An overview of systematic reviews of medicinal plants and herbal formulations for the treatment of climacteric symptoms. *Journal of Herbal Medicine* 2024;45: 100863; <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2024.100863>
- (Prentice 2021) Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2021 Feb 1;190(3):365-375. doi: 10.1093/aje/kwaa210. PMID: 33025002; PMCID: PMC8086238.
- (Presant 2007) Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, Ebrahimi B, Yeon C, Howard F. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007 Oct;7(10):775-8. doi: 10.3816/CBC.2007.n.038. PMID: 18021478. Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, Ebrahimi B, Yeon C, Howard F. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007 Oct;7(10):775-8. doi: 10.3816/CBC.2007.n.038. PMID: 18021478.
- (Prestwood 2003) Prestwood K, Kenny A, Kleppinger A, Kulldorff M. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2013, 98(2):E249–E257. *low-Dose Micronized 17β-Estradiol and Bone Density and Bone Metabolism in Older Women*. *JAMA*, August 27, 2003-Vol 290, No 8
- (Prvulovic 2011) Prvulovic D, Hampel H. Amyloid β (Aβ) and phospho-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Mar;49(3):367-74. doi: 10.1515/CCLM.2011.087. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21342022
- (Raghunandan 2010) Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2010;7(3):1284-90.
- (Rasgon 2007) Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, Altshuler LL, Troung C, Elman S, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: A pilot study. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(3):338-43.
- (Rauš 2006) Rauš K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea or Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006;13(4):678-691.
- (RCP DonnaFyta Meno 2023) DonnaFyta Meno. Samenvattende kenmerken van het product 8/2023.
- (Rebar 2000) Rebar RW, Trabal J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2000;3(3):176-82.
- (Reed 2014) Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 1):233-41.
- (Rees 2022) Rees M, Abernethy K, Bachmann G, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. 2022 Apr; *Maturitas*. , pp. 158:70-77.



- (Reesa 2020) Reesa, M., R. Angioli, R. L. Coleman, R. Glasspool, F. Plotti, T. Simoncini and C. Terranova (2020). "European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis." *Maturitas* 134: 56-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32059825>
- (Renoux 2010a) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2010;8(5):979-86.
- (Renoux 2010b) Renoux C, Renoux S, Dell'Aniello E, Garbe S, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study - *BMJ* 2010 Vol. 340 Issue jun03 4 Pages c2519-c2519 DOI: 10.1136/bmj.c2519. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2519>
- (Rigano 2001) Rigano A, Rigano M, Cancellieri F, Pullè C. Sexually and well-being in early menopause. Effect of transdermal estradiol therapy. *Panminerva medica.* 2001;43(2):115-8.
- (Riis 1987) Riis B, Thomsen K, Strom V, Christianse C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* Volume 156, Issue 1, P61-65, January 1987
- (Roach 2013) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2013;11(1):124-31.
- (Robinson 2003) Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 2003, Vol. 62, pp. 45–51.
- (Rossouw 2008) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426. PMID: 17405972.
- (Roux 2002) Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2002;13(3):241-8.
- (Rovati 2000) Rovati LC, Setnikar I, Genazzani AR. Dose-response efficacy of a new estradiol transdermal matrix patch for 7-day application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Italian Menopause Research Group. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2000;14(4):282-91.
- (Rovinski 2018) Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research.* 2018;168:83-95.
- (Rozenbaum 2002) Rozenbaum H, Chevallier O, Moyal M, Durand G, Perineau M, This P. Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy: a 12-week double-blind placebo-controlled study in highly symptomatic postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2002;5(3):249-58.
- (Rozenberg 2013) Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Apr;9(4):216-27. doi: 10.1038/nrendo.2013.17. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23419265.
- (Rozenberg 2019) Rozenberg S et al. Attitudes to the prescription of menopause hormone therapy for vasomotor symptoms and osteoporosis for patients of different ages: A survey of gynecologists in Belgium. *Maturitas* 2019;128:60-3. (THS)
- (Rozenberg 2024). Rozenberg S. INAMI-RIZIV Consensus conference. Management of menopause. Influence of menopause hormone therapy (MHT) on cardiovascular diseases (CVD). Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Rudolph 2004) Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, Mellinger U, Breitbarth H, Gräser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2004;7(3):301-11.
- (Russo 2021) Russo E, Caretto M, Giannini A et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. 2021 Jan, *Maturitas*, Vol. 143, pp. 223-230.





- (Saeed 2017) Saeed Y, Abbott SM. Circadian Disruption Associated with Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Apr;17(4):29. doi: 10.1007/s11910-017-0745-y. PMID: 28324298
- (Saletu 1995) Saletu B, Brandstätter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology*. 1995;122(4):321-9.
- (Salpeter 2006) Salpeter S, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis, plaqueJ *Gen Intern Med* 2006 Apr;21(4):363-6.
- (Sanchez-Rodriguez 2020) Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S, Lapauw B, Laurent MR, Rozenberg S, Honvo G, Beaudart C, Bruyère O. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2020 Sep;139:69-89. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32747044.
- (Santen 2020) Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, Stuenkel CA. Approach to Managing a Postmenopausal Patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa623. doi: 10.1210/clinem/dgaa623. PMID: 32882039.
- (Scarabin 2003) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9382):428-32.
- (Schmidt 2000) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000;183(2):414-20.
- (Schmidt 2005) Schmidt M, Polasek W, Käufeler R. Efficacy and safety of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*, Cimifemin) in menopause discomfort: surveillance study in practical terms. *Journal für Menopause* 2005, 12(1):27-32.
- (Schmidt 2021) Schmidt PJ, Wei S-M, Martinez PE, Dor RRB, Guerrieri GM, Palladino PP, et al. The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression. 2021;28(4):369-83.
- (Schürmann 2004) Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004;7(2):189-96.
- (Serrano 2006) Serrano D, Mariani L, Mora S, Guerrieri-Gonzaga A, Cazzaniga M, Daldoss C, et al. Quality of life assessment in a chemoprevention trial: fenretinide and oral or transdermal HRT. *Maturitas*. 2006;55(1):69-75.
- (Shah 2021) Shah SA, Tibble H, Pillinger R, McLean S, Ryan D, Critchley H, et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(5):1662-70.
- (Shlipak 2000) Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *Jama*. 2000;283(14):1845-52.
- (Shufelt 2011) Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, Braunstein GD, Reis SE, Bittner V, Yang Y, Pepine CJ, Sharaf BL, Sopko G, Kelsey SF, Merz CN; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause*. 2011 Sep;18(9):943-50. doi: 10.1097/gme.0b013e3182113672. PMID: 21532511; PMCID: PMC3747738.
- (Shulman 2002) Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause (New York, NY)*. 2002;9(3):195-207.
- (Siegelmann 2018) Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Rabinovich HR, et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast cancer research and treatment*. 2018;167(1):257-62.
- (Simon 2001) Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103(5):638-42.



- (Simon 2001) Simon JA, Symons JP. Unscheduled bleeding during initiation of continuous combined hormone replacement therapy: a direct comparison of two combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol to medroxyprogesterone acetate and conjugated equine estrogens. *Menopause (New York, NY)*. 2001;8(5):321-7.
- (Simon 2006a) Simon JA. Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(2):222-31.
- (Simon 2006b) Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Annals of epidemiology*. 2006;16(2):138-45.
- (Simon 2007) Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(3):588-96.
- (Simon 2016) Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(6):600-10.
- (Simunic 2003) Simunić V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavčić Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2003;82(2):187-97.
- (Siseles 1995) Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, Berg G, Pilnik S, Mesch V, et al. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas*. 1995;21(3):201-10.
- (Soares 2001) Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. 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):529-34.
- (Spagnolo 2016) Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results From the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):139-43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4972. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26598748.
- (Speroff 1996) Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 1996;88(4 Pt 1):587-92.
- (Speroff 1998) Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Maturitas*. 1998;31(1):9-14.
- (Speroff 2000) Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J. The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2000;7(6):383-90.
- (Speroff 2003) Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(4):823-34.
- (Speroff 2006) Speroff L, Haney AF, Gilbert RD, Ellman H. Efficacy of a new, oral estradiol acetate formulation for relief of menopause symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(3):442-50.
- (Stanczyk 2013) Stanczyk F, Hapgood J, Winer S and Mishell D Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocrine Reviews*, April 2013, 34(2):171–208
- (Stevenson 2010) Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010;67(3):227-32.
- (Stoll 1987) Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches vaginales Epithel: doppelblindversuch cimicifuga vs. oestrogenpräparat. *Therapeutikum*. 1987(1):23-31.
- (Strickler 2000) Strickler R, Stovall DW, Merritt D, Shen W, Wong M, Silfen SL. Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):359-65.
- (Struyven 2024) Struyven M. Risicopopulaties voor MHT. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024



- (Studd 1995) Studd JW, McCarthy K, Zamblera D, Burger HG, Silberberg S, Wren B, et al. Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas*. 1995;22(2):105-14.
- (Studd 1999) Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Aerodiol Study Group. Lancet (London, England)*. 1999;353(9164):1574-8.
- (Sun 2016) Sun Z, Zhu L, Xu T, Shi X, Lang J. Effects of preoperative vaginal estrogen therapy for the incidence of mesh complication after pelvic organ prolapse surgery in postmenopausal women: is it helpful or a myth? A 1-year randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(7):740-8.
- (Swanson 2006) Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(6):917-25.
- (Sweetland 2012) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(11):2277-86.
- (Taylor 2017) Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, et al. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA internal medicine*. 2017;177(10):1471-9.
- (Theis 2023) Theis, S., Baumgartner, S. J., Janka, H., Kolokythas, A., Skala, C., & Stute, P. (2023). "Quality of life in menopausal women in the workplace – a systematic review." *Climacteric*, 26(2), 80–87.
- (Thurston 2011) Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Sep 2011 , *Obstet Gynecol Clin North Am*, Vol. 38(3), pp. 489-501.
- (Thurston 2021) Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, Harlow S, Joffe H, El Khoudary SR. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3):e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33470142; PMCID: PMC7955448.
- (Trémollières 2022) Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, Fritel X. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745.
- (Tuomikoski 2017) Tuomikoski, P. and H. Savolainen-Peltonen (2017). "Vasomotor symptoms and metabolic syndrome." *Maturitas* 97: 61-65.
- (Uebelhack 2006) Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort für climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-255.
- (Utian 2001) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertility and sterility*. 2001;75(6):1065-79.
- (Utian 2004) Utian WH, Lederman SA, Williams BM, Vega RY, Koltun WD, Leonard TW. Relief of hot flashes with new plant-derived 10-component synthetic conjugated estrogens. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(2):245-53.
- (Utian 2009) Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63(4):329-35.
- (Uygur 2005) Uygur D, Yeşildaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(4):209-12.
- (Van de Castele 2024) Van de Castele M. Cijfermateriaal over gebruik van hormonale substitutietherapie . Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Veerus 2008) Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health*. 2008;8:5.



- (Verburgh 2024) Verburgh, M., P. Verdonck, M. Muntinga, I. v. Valkengoed, C. Hulshof and K. Nieuwenhuijsen (2024). "“But at a certain point, the lights literally went out”": A qualitative study exploring midlife women’s experiences of health, wellbeing, and functioning in relation to paid work." *Work* 77 (2024) *Work* 77 (2024): 799–809 799.
- (Verghese 2020) Verghese TS, Middleton L, Cheed V, Leighton L, Daniels J, Latthe PM. Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of local oestrogen treatment in postmenopausal women undergoing pelvic organ prolapse surgery (LOTUS): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open*. 2020;10(9):e025141.
- (Vergne 2007) Vergne S, Titier K, Bernard V, Asselineau J, Durand M, Lamothe V, et al. Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans: effects of soy-based supplements formulation and equol production. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43(4):1488-1494.
- (Vermes 2005) Vermes G, Bánhidly F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther* 2005;22(2):148-154.
- (Vestergaard 2003) Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure—a randomised controlled study. *Maturitas*. 2003;46(2):123-32.
- (Vickers 2007) Vickers MR, Martin J, Meade TW, the Wst. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Women's Health*. 2007;7(1):2.
- (Vieira 2009) Vieira CS, Pereira FV, de Sá MF, Paulo LJ, Martins WP, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas*. 2009;62(3):311-6.
- (Vinogradova 2019) 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 Jan 9;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:l162. PMID: 30626577; PMCID: PMC6326068.
- (Vinogradova 2020) 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. *The BMJ* 371, (2020).
- (Viscoli 2001) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2001;345(17):1243-9.
- (Viscoli 2005) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(2):387-93.
- (Vlietinck 2014) Vlietinck AJ. Assessment report on *Humulus lupulus* L., flos. European Medicines Agency 8 May 2014.
- (von Holst 2000) von Holst T, Salbach B. Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints. *Maturitas*. 2000;34(2):143-53.
- (von Holst 2002) von Holst T, Salbach B. Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas*. 2002;41(3):231-42.
- (Wang 2024) Wang, M. P. Z. Z. P. P. a. a. W. (2024). "Drugs for the treatment of postmenopausal symptoms: Hormonal and non-hormonal therapy." *Life Sciences* 312(4):121255.
- (Waters 2001) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(19):2432-40.
- (Watt 2018) FE., Watt. Musculoskeletal pain and menopause. 2018;, *Post Reprod Health* , Vol. 24, pp. 34–43.
- (Weidlinger 2024) Weidlinger, S. and P. Stute (2024). "Menopausal hormone therapy: A review of metabolic and thermogenic effects." *Ibid.*: 107966.
- (Welton 2008) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1190.



- (Wender 2004) Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(4):423-9.
- (WHO 2021) behaviour, World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary. December 2021.
- (Wiesner 2015) Wiesner J. Assessment report on *Linum usitatissimum* L., semen. European Medicines Agency 10 March 2015.
- (Wiklund 1993a) Wiklund I, Karlberg J, Lindgren R, Sandin K, Mattsson LA. A Swedish version of the Women's Health Questionnaire. A measure of postmenopausal complaints. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1993;72(8):648-55.
- (Wiklund 1993b) Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(3 Pt 1):824-30.
- (Winkler 2000) Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertility and sterility*. 2000;74(1):10-9.
- (Wu 2001) Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2001;4(4):314-9.
- (Wuttke 2003) Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
- (Wuttke 2020) Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Reproductive Endocrinology* 2020;1,72–81.
- (Yang 2004) Yang TS, Wang HL, Chen YJ, Chang SP, Yuan CC. Effect of continuous administration of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate (Premelle) in postmenopausal women in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2004;67(7):336-43.
- (Yeganeh 2019) Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas*. 2019 Dec;130:21-31. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.09.009. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31706432.
- (Yoon 2023) Cindy W. Yoon, Cheryl D. Bushnell. Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. *Journal of Stroke* 2023 Jan;25(1):2-15
- (Zhang 2023) Zhang J, Yin J, Song X, Lai S, Zhong S, Jia Y. The effect of exogenous estrogen on depressive mood in women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychiatric research*. 2023;162:21-9.
- (Zhu 2020) Zhu, D., H. F. Chung, A. J. Dobson, N. Pandeya, D. J. Anderson, D. Kuh, R. Hardy, E. J. Brunner, N. E. Avis, E. B. Gold, S. R. El Khoudary, S. L. Crawford and G. D. Mishra (2020). "Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies." *Am J Obstet Gynecol* 223(6): 898 e891-898 e816.
- (Ziaei 2010) Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(2):147-56.
- (Zierau 2002) Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2002;80:125–130.