

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

La prise en charge de la ménopause

Revue de la littérature :
document de synthèse

Conférence de consensus
30 mai 2024
Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)
Bruxelles

Cette revue de la littérature a été réalisée par le CBIP

Chercheurs

Abdelbari Baitar, MSc., PhD (CBIP) (chercheur coordinateur)

Barbara Bosier, PharmD, PhD (CBIP)

Natasja Mortier, MD (CBIP)

Table des matières

TABLE DES MATIERES	1
1 ABREVIATIONS	4
2 METHODOLOGIE	5
2.1 INTRODUCTION	5
2.2 QUESTIONS AU JURY	5
2.3 TACHE DE RECHERCHE DU GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE	6
2.3.1 <i>Guides de pratique clinique</i>	8
2.3.2 <i>Types d'études</i>	9
2.3.3 <i>Critères de recherche spécifiques</i>	11
2.4 STRATEGIE DE RECHERCHE	13
2.4.1 <i>Principes de la recherche bibliographique</i>	13
2.4.2 <i>Documents sources</i>	14
2.4.3 <i>Détails de la stratégie de recherche</i>	14
2.5 PROCEDURE DE SELECTION	14
2.6 ÉVALUATION DE LA QUALITE DES PREUVES DISPONIBLES	14
2.7 RESUME DES RESULTATS DE L'ETUDE	18
3 REFLEXIONS CRITIQUES DU GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE	19
3.1 GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE	19
3.2 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	19
3.2.1 <i>Traitement des symptômes de la ménopause</i>	19
3.2.2 <i>Prévention primaire de maladies chroniques</i>	21
3.2.3 <i>Prévention secondaire de maladies chroniques : les maladies cardiovasculaires</i>	24
3.2.4 <i>Limites de la recherche bibliographique</i>	24
4 INFORMATIONS GENERALES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE SELECTIONNES	26
4.1 GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE SELECTIONNES	26
NHG-STANDAARD DE OVERGANG (M73) VERSIE 3.0, JUNE 2022	27
4.2 GRADES DES RECOMMANDATIONS	28
4.3 SCORE AGREE II	33
4.4 POPULATIONS INCLUSES – INTERVENTIONS – PRINCIPAUX CRITERES D'ÉVALUATION	33
4.5 MEMBRES DE L'EQUIPE D'ELABORATION – PUBLIC CIBLE	33
5 INFORMATIONS ET RECOMMANDATIONS ISSUES DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE	34
5.1 DIFFERENTES HORMONOTHERAPIES, POSOLOGIES ET MODALITES D'ADMINISTRATION	34
5.2 TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE	39
5.3 INSTAURATION, ARRET ET SUIVI DE L'HTS	42
5.4 EFFETS INDESIRABLES A COURT TERME	45
5.5 MALADIES CHRONIQUES	46
5.6 EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES	47
5.7 EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES	49
5.8 RISQUES CARDIOVASCULAIRES	50
5.9 RISQUE DE CANCER	55

5.10	EFFETS METABOLIQUES	61
5.11	PHYTOTHERAPIES ET TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES	62
6	HORMONOTHERAPIE POUR LE TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE. RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	68
6.1	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LES SYMPTOMES VASOMOTEURS	68
6.2	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LA QUALITE DE VIE	71
6.3	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LE BIEN-ETRE PSYCHOLOGIQUE GLOBAL.....	74
6.4	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LES SYMPTOMES DEPRESSIFS	76
6.5	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION CHEZ LES FEMMES EN PERIMENOPAUSE	77
6.6	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION CHEZ LES FEMMES EN POSTMENOPAUSE	78
6.7	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR L'ATROPHIE UROGENITALE	80
6.8	ŒSTROGENE VS PLACEBO POUR LA DYSpareunie	83
6.9	ŒSTROGENE VS PLACEBO OU ABSENCE D'INTERVENTION POUR LA FONCTION SEXUELLE	85
6.10	ŒSTROGENE + PROGESTATIF VS PLACEBO OU ABSENCE D'INTERVENTION POUR LA FONCTION SEXUELLE	87
6.11	DHEA A USAGE VAGINAL VS PLACEBO CHEZ LES FEMMES EN POSTMENOPAUSE POUR LE TRAITEMENT DES SYMPTOMES D'ATROPHIE VULVOVAGINALE	89
6.12	DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION D'ŒSTROGENES POUR LE TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE	91
6.13	TIBOLONE VS PLACEBO CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES	93
6.14	TIBOLONE VS ŒSTROGENES CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES	98
6.15	TIBOLONE VS TRAITEMENT ŒSTROPROGESTATIF (TEP) CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES	99
7	OPTIONS NON PHARMACOLOGIQUES POUR LE TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE. RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	105
7.1	CIMICIFUGA VS PLACEBO POUR LE TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE CHEZ LES FEMMES EN PERI- ET EN POSTMENOPAUSE	105
7.2	CIMICIFUGA VS HTS POUR LE TRAITEMENT DES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE CHEZ LES FEMMES EN PERI- ET EN POSTMENOPAUSE	108
8	HORMONOTHERAPIE POUR LA PREVENTION PRIMAIRE DE MALADIES CHRONIQUES. RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	111
8.1	PREVENTION PRIMAIRE DE MALADIES CHRONIQUES : ŒSTROGENE SEUL VS PLACEBO.	111
8.1.1	<i>Cancer</i>	111
8.1.2	<i>Maladies cardiovasculaires</i>	119
8.1.3	<i>Cognition et démence</i>	126
8.1.4	<i>Fractures</i>	130
8.1.5	<i>Diabète</i>	132
8.1.6	<i>Maladies de la vésicule biliaire</i>	133
8.1.7	<i>Incontinence urinaire</i>	134
8.1.8	<i>Qualité de vie</i>	135
8.1.9	<i>Asthme</i>	136
8.1.10	<i>BPCO</i>	137
8.1.11	<i>Mortalité toutes causes confondues</i>	138
8.2	PREVENTION PRIMAIRE DE MALADIES CHRONIQUES : ŒSTROGENE + PROGESTINE VS PLACEBO.....	140
8.2.1	<i>Cancer</i>	140
8.2.2	<i>Maladies cardiovasculaires</i>	150
8.2.3	<i>Cognition et démence</i>	157
8.2.4	<i>Fractures</i>	162
8.2.5	<i>Diabète</i>	164
8.2.6	<i>Maladies de la vésicule biliaire</i>	166

8.2.7	<i>Incontinence urinaire</i>	167
8.2.8	<i>Qualité de vie</i>	168
8.2.9	<i>Asthme</i>	169
8.2.10	<i>BPCO</i>	170
8.2.11	<i>Mortalité toutes causes confondues</i>	172
8.3	HORMONOTHERAPIE NON ORALE	174
8.3.1	<i>HT non orale vs contrôle : la thromboembolie veineuse</i>	174
8.3.2	<i>HT non-orale versus HT orale : thromboembolie veineuse</i>	175
8.4	DISPOSITIF INTRA-UTERIN AU LEVONORGESTREL VS TEMOIN	177
8.5	TIBOLONE VS PLACEBO CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES	178
8.6	TIBOLONE VS TRAITEMENT ŒSTROPROGESTATIF (TEP) CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES	179
9	HORMONOTHERAPIE POUR LA PREVENTION SECONDAIRE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.	
	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	181
10	INFORMATIONS DE SECURITE COMPLEMENTAIRES ISSUES D'AUTRES SOURCES.....	184
10.1	ŒSTROGENES	184
10.1.1	<i>Contre-indications</i>	184
10.1.2	<i>Effets indésirables</i>	184
10.1.3	<i>Interactions</i>	185
10.1.4	<i>Précautions particulières</i>	185
10.2	ASSOCIATIONS ŒSTROPROGESTATIVES	187
10.2.1	<i>Contre-indications</i>	187
10.2.2	<i>Effets indésirables</i>	187
10.2.3	<i>Interactions</i>	188
10.2.4	<i>Précautions particulières</i>	189
10.3	ASSOCIATION BAZEDOXIFENE + ŒSTROGENE CONJUGUE	190
10.3.1	<i>Bazédoxifène</i>	190
10.3.2	<i>Œstrogènes conjugués</i>	191
10.4	TIBOLONE	192
10.4.1	<i>Contre-indications</i>	192
10.4.2	<i>Effets indésirables</i>	192
10.4.3	<i>Interactions</i>	192
10.4.4	<i>Précautions particulières</i>	193
10.5	DIU AU LEVONORGESTREL.....	194
10.5.1	<i>Contre-indications</i>	194
10.5.2	<i>Effets indésirables</i>	194
10.5.3	<i>Interactions</i>	194
10.5.4	<i>Précautions particulières</i>	194
10.6	PRASTERONE (DHEA) A USAGE VAGINAL.....	195
10.6.1	<i>Contre-indications</i>	195
10.6.2	<i>Effets indésirables</i>	195
10.6.3	<i>Précautions particulières</i>	195
10.7	PHYTOTHERAPIE (CIMICIFUGA RACEMOSA, CIMICAIRE, ACTEE A GRAPPE NOIRE)	196
10.7.1	<i>Contre-indications</i>	196
10.7.2	<i>Effets indésirables</i>	196
10.7.3	<i>Interactions</i>	196
11	REFERENCES.....	197

1 Abréviations

ECE : œstrogène conjugué équin

Coronaropathie

IC : intervalle de confiance

PMC : plantes utilisées en médecine chinoise

RCT-C : étude contrôlée randomisée croisée

AVC : accident vasculaire cérébral

MCV : maladies cardiovasculaires

DA : double aveugle

E1 : œstrone

E2 : œstradiol

E3 : œstriol

TEP : traitement œstroprogestatif

TE : traitement œstrogénique

SGM : symptômes génito-urinaires de la ménopause (manque de lubrification, inconfort et douleur pendant l'activité sexuelle)

HR : hazard ratio (rapport de risque)

HTS : hormonothérapie substitutive

ITT : analyse en intention de traiter

MA : méta-analyse

SLPG : symptôme le plus gênant

DMCI : différence minimale cliniquement importante

DM : différence moyenne

IM : infarctus du myocarde

AMP : acétate de médroxyprogestérone

n : nombre de patients

N : nombre d'études

SO : sans objet

ANE : acétate de noréthistérone

NR : non rapporté

NS : non statistiquement significatif

NT : pas de test statistique

O : ouverte

GP : groupes parallèles

CEP : critère d'évaluation primaire

QdV : qualité de vie

SA : simple aveugle

ET : écart-type

DMS : différence moyenne standardisée

RS : revue systématique

SS : statistiquement significatif

DT2 : diabète de type 2

TD : transdermique

SVM : symptômes vasomoteurs

TEV : thromboembolie veineuse

2 Méthodologie

2.1 Introduction

Cette revue systématique de la littérature a été réalisée en préparation à la conférence de consensus « **La prise en charge de la ménopause** », qui se tiendra le 30 mai 2024.

2.2 Questions au jury

Les questions au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité d'organisation de l'INAMI, sont les suivantes :

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 ?

2.3 Tâche de recherche du groupe bibliographique

Le comité d'organisation a défini la tâche de recherche dans le cadre de la recherche bibliographique comme suit :

- Discuter des **guides de pratique clinique sélectionnés**.
 - Voir 2.3.1 pour les critères d'inclusion des guides de pratique clinique.
- Réaliser une revue de la littérature :
 - Rechercher et rapporter les **RCT ou revues systématiques/méta-analyses de RCT** pertinentes et, pour certaines questions, les **études observationnelles** pertinentes pour répondre à certaines questions de recherche.
 - Voir 2.3.2 pour un complément d'information sur les critères d'inclusion des types d'études et 2.3.3 pour les détails de la recherche.
 - Débattre des informations issues de **sources complémentaires** pour les données concernant la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et la surveillance.
- Voir rubrique « 10 Informations de sécurité complémentaires issues d'autres sources ».

Dans le tableau ci-dessous, nous résumons la tâche de recherche du groupe bibliographique pour chaque question posée au jury. Nous indiquons également le chapitre dans lequel les résultats sont présentés. Toutefois, étant donné que les questions du jury ont été modifiées à plusieurs reprises après le début de l'analyse, il peut exister des divergences entre les questions du jury et les informations fournies dans le présent document.

Question 1 – General (diagnosis, definition, etc.)
This question will be answered by an expert-speaker.
Question 2 – pharmacological treatments
<ul style="list-style-type: none"> • The task of literature group for this question is limited to the treatment of postmenopausal symptoms. • The literature group will discuss the selected guidelines. Recommendations can be found in chapter 5.

<ul style="list-style-type: none"> • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs for the treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. The results of the literature search can be found in chapter 6 and details in appendix 11. • Additional sources (see 2.3.2) will also be consulted for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 3 – Osteoporosis
<ul style="list-style-type: none"> • The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 8 (fractures) and appendix 13. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 4 – Neurological and psychological outcomes
<ul style="list-style-type: none"> • The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 6 (depressive symptoms) and chapter 8 (cognition and dementia) and appendix 13 and appendix 16. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 5 – Cardiovascular disease
<ul style="list-style-type: none"> • The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 8 (primary prevention), chapter 9 (secondary prevention), chapter 14 (non-oral HT vs oral HT for VTE) and in appendix 13, appendix 16 and appendix 14. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 6 – Cancer
<ul style="list-style-type: none"> • The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 8 and in appendix 13 and appendix 15. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 7 – Populations at risk
This question will be answered by an expert-speaker.

Question 8 – Non-pharmacological treatments
<ul style="list-style-type: none"> • The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs for black cohosh only. The results of the literature search can be found in chapter 7 and appendix 12. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.

2.3.1 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique seront sélectionnés et acceptés par discussion avec le comité d'organisation, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : nous ne sélectionnerons que des guides de pratique publiés à partir de 2017. Certaines exceptions sont possibles si aucun guide de pratique récent n'est disponible sur un sujet précis.
- Évaluation de la qualité : nous ne sélectionnerons que des guides de pratique faisant état de niveaux de preuves/recommandations.
- Revue systématique : le guide de pratique doit reposer sur une solide recherche/revue systématique de la littérature.

Afin d'évaluer la rigueur de l'élaboration des guides de pratique, celles-ci se verront attribuer un score en vertu de la grille Agree II, pour le domaine « Rigueur d'élaboration ». Pour en savoir plus, rendez-vous sur <http://www.agreetrust.org/>.¹

Ce tableau résume les éléments évalués dans ce domaine en vertu de la grille Agree II.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tableau : Éléments évalués par le domaine « Rigueur d'élaboration » de la grille Agree II.

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine « Rigueur d'élaboration » peut être utilisé afin d'évaluer le processus mis en œuvre pour rassembler et synthétiser les preuves, les méthodes utilisées pour formuler les recommandations, et pour les

actualiser, mais en se montrant vigilant au niveau de l'interprétation, car cette évaluation est également subjective et que, de ce fait, les scores qui en résultent peuvent être contestables.

Dans le chapitre relatif aux guides de pratique clinique, chaque guide est associé au score du domaine qui a été établi par le groupe bibliographique.

Le groupe bibliographique signalera aussi si le guide de pratique a été élaboré en collaboration avec d'autres parties prenantes (autres professionnels de la santé : pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants de patients) et si ces guides ciblent également ces groupes.

Les similitudes et les différences entre les guides de pratique seront mentionnées.

2.3.2 Types d'études

Nous examinerons des méta-analyses, des revues systématiques, des RCT et des études (de cohortes) observationnelles.

Les études sélectionnées doivent remplir certains critères pour être incluses dans notre revue.

Méta-analyses et revues systématiques

- Question de recherche correspondant à la question de recherche de cette revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs bases de données
- Rapport systématique des résultats
- Inclusion d'études contrôlées randomisées
- Rapport de résultats cliniquement significatifs (correspondant à notre sélection)
- Uniquement les comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

Si certaines des études incluses dans une méta-analyse ne remplissent pas tous les critères d'inclusion de notre revue de la littérature (par exemple : certaines études peuvent avoir une petite taille d'échantillon ou impliquer des médicaments qui ne sont pas disponibles sur le marché belge), cette méta-analyse peut être incluse dans notre revue si elle est jugée suffisamment pertinente. Le cas échéant, les critères d'inclusion non remplis seront clairement mentionnés.

Études contrôlées randomisées (RCT)

- Question de recherche correspondant à la question de recherche de cette revue de la littérature
- Nombre minimum de participants : 40 par bras d'étude. Pour les études comptant plusieurs bras de traitement, nous examinerons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Études de phase III (aucune étude de phase II)
- Les analyses post-hoc (en sous-groupes) sont exclues.

Études observationnelles

- Études de cohortes rétrospectives ou prospectives avec un bras témoin
- Taille d'échantillon minimum de 1 000
- Seules les études observationnelles rapportant des résultats à long terme (au moins une année de suivi) seront incluses, et uniquement à condition qu'aucune RCT n'ait été trouvée pour le résultat concerné

Autres sources pour la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et la surveillance

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)
 - *Répertoire Commenté des Médicaments*
 - *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 40th edition

Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :

- Les publications non disponibles dans les bibliothèques de Belgique
- Les publications dans des langues autres que le français, le néerlandais, l'allemand et l'anglais
- Les études non publiées

2.3.3 Critères de recherche spécifiques

2.3.3.1 Traitement des symptômes de la ménopause

Population	<p>menopausal women with symptoms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasomotor symptoms • Genitourinary symptoms • sexual problems • depressive symptoms <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with active cancer, cancer in medical history or known BRCA mutation carriers. • Trials consisting of only or mainly patients with other serious comorbidity such as HIV, hepatitis, rheumatological disease etc. 	
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • estrogens only • oestroprogestagens • estrogen + bazedoxifene • tibolone • Intravaginal prasterone (DHEA, dehydro-epiandrosterone) • levonorgestrel containing IUD • cimicifuga racemosa <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compounded bioidentical hormone therapy (individualized preparations by pharmacist) 	<p>Exclusion of studies comparing different doses of estrogen or different doses of progesterone.</p> <p>RCT's for levonorgestrel containing IUD were only searched after the search date of the source document Grant 2015.</p>
Comparison	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Each other 	
Outcome	<p>Efficacy of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • QoL • Change in menopausal symptom scores • Vasomotor symptoms • Vulvovaginal atrophy symptoms • sexual problems/ dyspareunia • mood/ depression / burnout <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total adverse events • Serious adverse events • Cardiovascular adverse events • Other hard endpoints 	
Study design	<p>RCTs</p> <p>Minimum 40 participants per treatment arm</p> <p>Minimum treatment duration of 12 weeks</p>	

2.3.3.2 Bénéfices et risques à long terme de l'hormonothérapie substitutive pour la ménopause

Population	<ul style="list-style-type: none"> menopausal women menopausal women with cardiovascular disease history <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with active cancer, cancer in medical history or known BRCA mutation carriers. Trials consisting of only or mainly patients with other serious comorbidity such as HIV, hepatitis, rheumatological disease etc. 	
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> oestrogenestagens estrogens only tibolone levonorgestrel containing IUD 	For tibolone, we only searched for the outcomes breast cancer, endometrial cancer, venous thromboembolic events, cardiovascular events and mortality.
Comparison	<ul style="list-style-type: none"> Placebo Tibolone versus other hormone therapy 	
Outcome	<p>(risk of) (can be either positive or negative)</p> <p>Outcomes included:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortality (all cause; cardiovascular; cancer) Fractures Muscle mass/strength Dementia (+ Alzheimer disease +mild cognitive impairment) Cardiovascular events (AMI, CVA, VTE, cardiovascular mortality) Diabetes Cancer diagnosis (breast, endometrium, other) Other hard endpoints (safety) 	<p>Hard endpoints only</p> <p>For the outcome muscle mass/strength (not a hard endpoint), RCT's were searched from 2014.</p>
Study design	<p>RCTs (minimum 40 participants/treatment arm)</p> <p>Minimum duration follow-up: 1 year</p> <p>For the primary prevention of chronic conditions, we allowed the inclusion of large observational cohort studies (n>1000) for outcomes where there was no evidence available from RCTs.</p>	

	<p>For the comparison non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy, we exceptionally allowed the inclusion of large case-control studies besides large cohort studies.</p> <p>For the evaluation of levonorgestrel containing IUD, RCTs and large cohort studies (n>1000) were allowed.</p>	
--	--	--

2.4 Stratégie de recherche

2.4.1 Principes de la recherche bibliographique

Nous avons recherché les *RCT*, *méta-analyses* et *revues systématiques* selon une démarche progressive.

Pour débiter, nous avons recherché des revues systématiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, la Bibliothèque Cochrane, revues systématiques de guides de pratique) répondant à une partie ou à l'ensemble de nos questions de recherche. Une ou plusieurs revues systématiques ont été sélectionnées pour être nos sources principales. Dans ces sources, toutes les références de publications pertinentes ont été filtrées manuellement.

Dans un second temps, nous avons mené une recherche systématique dans la base de données Medline (PubMed) pour identifier les études contrôlées randomisées (RCT), méta-analyses et revues systématiques publiées après la date de recherche de nos revues systématiques sélectionnées.

Nous avons recherché des *guidelines* (guides de pratique clinique) sur le site web CEBAM Digital Library for Health (www.cdih.be). Ce site propose des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux qui sont consultés le plus souvent. Nous avons également utilisé des moteurs de recherche tels que G-I-N, TRIP et Dynamed.

En raison du report de la conférence de consensus initialement prévue pour décembre 2023, une revue de la littérature supplémentaire a été effectuée. Les études publiées après la date de recherche initiale du 3 juillet 2023 ont été incluses jusqu'au 1^{er} décembre 2023.

Une recherche de nouveaux guides de pratique a également été effectuée. Aucun nouveau guide de pratique n'a été identifié.

2.4.2 Documents sources

Les revues systématiques suivantes ont été sélectionnées pour être nos documents sources et points de départ pour trouver les publications pertinentes pour notre revue de la littérature :

Topic	Source document
Hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms	Grant 2015(1)
Hormone therapy for primary prevention of chronic disease	Gartlehner 2022(2)
Hormone therapy for secondary prevention of cardiovascular disease	Boardman 2015(3)
Black cohosh (<i>Cimicifuga</i> spp.) for menopausal symptoms	Leach 2012(4)

Pour toutes ces questions de recherche, nous avons développé une chaîne de recherche pour explorer Medline via PubMed entre la date de recherche du document source sélectionné et le 1^{er} juillet 2023.

2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Les stratégies de recherche complètes sont détaillées au Chapitre 17 de l'Annexe.

2.5 Procédure de sélection

Une première sélection de références a été effectuée sur la base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre et l'abstract ne suffisaient pas à prendre une décision, l'article complet était extrait pour décider de son inclusion ou de son exclusion. En cas de doute quant à l'éligibilité d'un article à l'inclusion, le cas était discuté avec un second chercheur.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études sont repris au point « 2.4.3. Critères de recherche spécifiques » avec les populations, les interventions, les critères d'évaluation et les critères d'étude pertinents.

La sélection des médicaments et des compléments étudiés s'est faite sur la base de discussions avec les experts du comité d'organisation.

La liste des articles exclus après lecture du texte complet est reprise au Chapitre 18.

2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Le système GRADE a été utilisé pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des « niveaux de preuves », une méta-analyse est souvent considérée comme le plus haut niveau de preuve. Dans le système GRADE, en revanche, seule la qualité des études originales est évaluée. Le fait que les résultats des études originales aient été combinés dans une méta-analyse n'a aucune influence sur la qualité de la preuve.

Le système GRADE est axé sur les critères d'évaluation. Cela signifie que la qualité de la preuve est évaluée pour chaque critère d'évaluation, sur l'ensemble des études.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tableau. Éléments évalués par le système GRADE

Dans la présente revue de la littérature, nous n'avons pas évalué le critère 'biais de publication'.

Lors de l'évaluation des différents critères, nous avons appliqué les règles suivantes :

Conception de l'étude

Cette revue de la littérature inclut des RCT et des études observationnelles. Les RCT démarrent avec une qualité de preuve élevée (4 points), tandis que les études observationnelles démarrent avec une qualité de preuve faible (2 points). Il se peut que des points soient retirés pour les éléments jugés à haut risque de biais.

Qualité de l'étude

Pour évaluer la qualité méthodologique des RCT, nous avons pris en compte les critères suivants :

- **Randomisation** : Si la méthode consistant à générer une séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, partie de pile ou face, etc.) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hôpital, etc.) ?
- **Secret de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale, etc.) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Les participants/le personnel/les évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo) ?
- **Données manquantes au niveau des critères d'évaluation** : Suivi, description des exclusions et abandons, ITT
- **Rapport sélectif des critères d'évaluation**

En cas d'utilisation d'une méta-analyse ou d'une revue systématique, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la revue systématique, mais uniquement la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse/revue systématique.

Application de GRADE :

Des points étaient retirés si l'un des critères énumérés ci-dessus était considéré comme générant un haut risque de biais pour un critère d'évaluation spécifique.

Par exemple :

La non-mise en aveugle des participants n'aura pas d'influence sur la validité des résultats lors de la prise en compte du critère d'évaluation 'mortalité', mais elle entraînera une validité moindre lors de la prise en compte d'un critère d'évaluation subjectif, comme la douleur ; dès lors, un point sera retiré pour le critère d'évaluation 'douleur'.

Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera dès lors retiré.

Cohérence

Une bonne « cohérence » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. Il est impossible d'évaluer la cohérence lorsqu'une seule étude est disponible. Cette impossibilité sera indiquée par « SO » (sans objet) dans le rapport de synthèse.

La cohérence est évaluée par le groupe bibliographique sur la base de l'ensemble des études disponibles, tout en tenant compte des éléments suivants :

- Signification statistique
- Le sens de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études, et ne l'est pas dans 2 autres, mais que ces dernières fournissent un résultat non significatif qui va dans le même sens, ces résultats sont jugés cohérents.
- Pertinence clinique : si 3 études donnent un résultat non significatif, et qu'une 4^e donne un résultat statistiquement significatif, mais sans pertinence clinique, les résultats sont jugés cohérents.
- Pour les méta-analyses : hétérogénéité statistique.

Caractère direct

Le caractère direct désigne la mesure dans laquelle nous pouvons généraliser les données d'une étude à la population réelle (validité externe). Si la population de l'étude, l'intervention étudiée et le groupe témoin ou le critère d'évaluation étudié ne sont pas pertinents, cet élément peut se voir retirer des points. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

Imprécision

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95 % englobe à la fois le point de dommages évaluables et le point de bénéfices évaluables (p. ex. IC à 95 % pour le RR de $\leq 0,5$ à $\geq 1,5$).

Considérations complémentaires pour les études observationnelles

Pour ce qui concerne les études observationnelles, si aucun point n'est retiré pour un risque de biais dans l'une des catégories mentionnées ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (rapport de cotes élevé), s'il y a des preuves d'une relation dose-effet (très rarement) ou si tous les facteurs de confusion et autres biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

Application du système GRADE lorsque nous disposons de nombreuses études pour 1 critère d'évaluation :

Des points sont retirés uniquement si les problèmes de méthodologie ont un impact important sur le résultat. Si 1 petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de 2 vastes études de bonne qualité, nous ne retirons pas de point.

Pour tout complément d'information, rendez-vous sur le site web GRADE Working Group :

<http://www.gradeworkinggroup.org>

2.7 Résumé des résultats de l'étude

Le rapport complet contient :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés.
- Les tableaux des preuves (en anglais) des revues systématiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de l'étude.
- Un bref résumé, présenté sous la forme d'un tableau synoptique et d'un texte, incluant une évaluation de la qualité selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse contient :

- Un (bref) résumé des guides de pratique sélectionnés.
- Un bref résumé, présenté sous la forme d'un tableau synoptique et d'un texte, incluant une évaluation de la qualité selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions de ce rapport ont été débattues et adaptées au travers de discussions entre les auteurs de la revue de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

3 Réflexions critiques du groupe bibliographique

3.1 Guides de pratique clinique

Nous avons 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 nous n'avons 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. Nous avons néanmoins inclus ces informations dans le rapport en guise de contexte.

3.2 Recherche bibliographique

3.2.1 Traitement des symptômes de la ménopause

3.2.1.1 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 nous avons utilisée comme document source(1) 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 l'HTS semble avoir une efficacité claire pour le traitement de ces symptômes. La qualité de vie a, elle aussi, été plutôt bien étudiée et l'HTS semble l'améliorer. Les guides de pratique s'accordent sur le fait qu'une HTS peut être recommandée aux femmes présentant des symptômes vasomoteurs ou des symptômes d'atrophie vulvovaginale qui impactent leur qualité de vie. Mais l'effet de l'HTS 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

certaines études montrent une amélioration de ces symptômes avec l'HTS, ils sont moins bien étudiés et l'effet de l'HTS semble également plus limité, voire absent. Le rapport risque/bénéfice est moins clair.

3.2.1.2 Interventions

Notre tâche était d'étudier l'efficacité de l'HTS. 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'œstrogène (et de progestatifs en cas d'associations) diffèrent en termes d'efficacité et de sécurité n'est pas clairement élucidée.

La revue systématique AHRQ(1) combinait tous les œstrogènes 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'œstrogène. 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. Nous avons limité notre recherche bibliographique à la Cimicifuga (cimicifuge), 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.

3.2.1.3 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). Il est arrivé que nous ne trouvions 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.

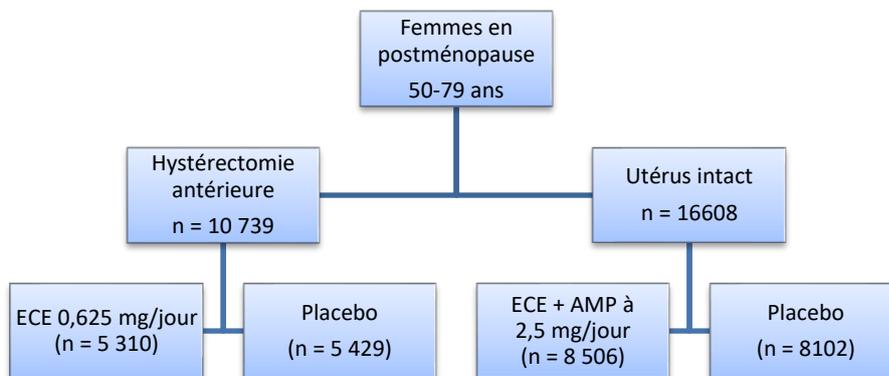
Les risques à long terme sont décrits au Chapitre 8. Cependant, l'évaluation de ces risques repose essentiellement sur des études ayant inclus des femmes en postménopause chez qui les symptômes de la ménopause n'étaient pas la principale raison de l'instauration d'une HTS. Il n'est pas exclu que les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

3.2.2 Prévention primaire de maladies chroniques

Nous avons sélectionné la revue systématique avec méta-analyse de Gartlehner 2022(5), 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. Nous n'avons 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' Health Initiative (WHI), qui ont évalué l'ECE et l'AMP chez des femmes (âge moyen de 63 ans) qui avaient dépassé l'âge moyen de la ménopause depuis environ 10 ans. Nous avons inclus les résultats des études WHI dans le présent rapport en raison du manque de RCT avec les préparations hormonales contemporaines.

3.2.2.1 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 ECE + 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 ECE 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 ECE + AMP. Le suivi post-intervention est en cours pour une durée de 20 ans.

Les **taux d'abandon** des participantes à l'étude WHI œstrogène + progestatif et à l'étude WHI œstrogène 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.

3.2.2.2 Limitations de Gartlehner 2022

Gartlehner 2022(5) aborde plusieurs limitations de sa revue. Pour certains critères d'évaluation de l'étude WHI œstrogène + 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 œstrogène + 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 œstrogène + 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'œstrogènes 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.**

3.2.2.3 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 œstrogénothérapie 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.

3.2.2.4 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 notre recherche d'études sur le traitement des symptômes de la ménopause, les études comparant différentes doses d'œstrogènes 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'œstrogènes 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. Étant donné que Gartlehner 2022 a été une source importante pour ce rapport, nous mentionnons 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(5)). 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'œstrogène est associée à un risque plus faible de **thromboembolie veineuse (TEV)** par rapport à l'administration orale d'œstrogène, aucune étude éligible sur l'administration transdermique d'œstrogène n'a été identifiée par Gartlehner 2022. Cependant, nous avons 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'œstrogène en monothérapie ou d'œstrogène 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.

3.2.3 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 ≥ 6 mois. La revue inclut des analyses concernant la prévention primaire, la prévention secondaire et les deux. Dans le présent rapport, nous nous sommes limités 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 œstrogène conjugué équin (ECE). Boardman 2015 n'a pas appliqué de stratification entre une hormonothérapie à base d'œstrogène 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 ≥ 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. Nous renvoyons à Boardman 2015 pour de plus amples détails.

3.2.4 Limites de la recherche bibliographique

En raison du temps limité dans lequel nous effectuons cette recherche bibliographique et de la multitude de questions cliniques, nous sommes obligés d'utiliser une approche par étapes lors de la recherche de la littérature. Nous recherchons un ou plusieurs documents sources, qui sont systématiques et dont les questions de recherche correspondent le plus possible aux nôtres, et dans

un deuxième temps, nous effectuons 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 des nôtres. Par conséquent, certains articles (publiés avant la date de début de notre recherche) qui sont pertinents pour notre recherche 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.

4 Informations générales sur les guides de pratique clinique sélectionnés

4.1 Guides de pratique clinique sélectionnés

Les guides de pratique clinique sélectionnés ainsi que leurs abréviations utilisées dans ce rapport sont reprises au Tableau 1.

Abréviations	Guide de pratique clinique
AWMF 2020(6)	AWMF-Registernummer 015-062; Leitlinienklasse S3 Stand; Peri- und Postmenopause –Diagnostik und Interventionen ; januari 2020
FR 2021(7)	<p>F. Trémollières , N. Chabbert-Buffet et al., Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version); Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 305–317.</p> <p>Long version includes in a special issue:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flushes. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - How to diagnose menopause? Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Nutritional advices for postmenopausal woman. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Differential diagnosis of vasomotor symptoms. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Effects of physical activity and decreased sedentary behaviours in menopausal women. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Benefit–risk balance of hormone replacement therapy: Cancers and mortality. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast pain. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - 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

	<ul style="list-style-type: none"> - Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal uterine bleeding. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause hormone treatment. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause, menopause hormone therapy and osteoporosis. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause hormone therapy and cognition. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopausal hormone therapy an cardiovascular risk. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines <p>Management of vulvovaginal atrophy: Physical therapies. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines</p>
NHG 2022(8)	NHG-Standaard De overgang (M73) versie 3.0, june 2022
NICE Upd 2019(9)	<ul style="list-style-type: none"> - Menopause: diagnosis and management. Clinical Guideline NG23. September 2015/update december 2019
USPSTF 2022(2)	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

Tableau 1 : Guides de pratique sélectionnés et abréviations utilisées dans ce rapport.

4.2 Grades des recommandations

Les grades des recommandations et les niveaux de preuves définis dans chaque guide de pratique sont repris aux Tableaux 2 à 10.

AWMF 2020		
Grades of recommendation: Starke Evidenzstärke→Grad A oder Grad B Empfehlung Mäßige Evidenzstärke→Grad A oder Grad B oder Grad 0 Empfehlung Schwache Evidenzstärke→Grad B oder Grad 0 Empfehlung	A	Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit: Soll / Soll nicht
	B	Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit: Sollte / Sollte nicht
	0	Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit: Kann / Kann nicht
Levels of evidence According to Oxford evidence assessment system	1a	Systematic reviews (with homogeneity) of RCT
	1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval !)
	1c	All or none§
	2a	Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies
	2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)
	2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
	3a	Systematic reviews (with homogeneity) of case- control studies
	3b	Individual Case-Control Study
	4	Case-series (and poor quality cohort and case- control studies§§)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	

Tableau 2 : Grades des recommandations et niveaux de preuves du guide AWMF 2020.

§ Atteint lorsque toutes les patientes décédaient avant que la Rx soit disponible, mais que certaines survivent maintenant sous traitement ; ou lorsque certaines patientes décédaient avant que la Rx soit disponible, mais qu'aucune ne décède plus maintenant sous traitement.

§§ Par étude de cohorte de faible qualité, nous entendons une étude qui n'est pas parvenue à définir clairement des groupes de comparaison et/ou qui n'est pas parvenue à mesurer les expositions et les critères d'évaluation de la même manière objective (de préférence en aveugle) chez les sujets tant exposés que non exposés et/ou qui n'est pas parvenue à identifier ou à contrôler de manière appropriée les facteurs de confusion connus et/ou qui n'est pas parvenue à mener un suivi suffisamment long et complet des patientes. Par étude cas-témoins de faible qualité, nous entendons une étude qui n'est pas parvenue à définir clairement des groupes de comparaison et/ou qui n'est pas parvenue à mesurer les expositions et les critères d'évaluation de la même manière objective (de préférence en aveugle) tant chez les cas que chez les témoins et/ou qui n'est pas parvenue à identifier ou à contrôler de manière appropriée les facteurs de confusion connus.

Tableau 3 : Grades des recommandations et niveaux de preuves du guide FR 2021.

FR 2021				
Degree of agreement and judgement The formulation of the guidelines varies according to the results obtained at the end of the rating process for consensus obtention.	“It is recommended...”	Proposal judged appropriate	Grades of recommendation	A: Based on established scientific evidence (NP1)
	It is recommended to not...”	Proposal judged inappropriate		B: Based on scientific presumption (NP2)
				C: Based on low level of evidence (NP3 or NP4)
				Expert opinion: in the absence of (conclusive) studies, the recommendations resulted from an agreement between experts of the working group and after consultation with the reading group.
	“The current state of knowledge does not allow a conclusion to be reached about...”.	Proposal judged uncertain (undecided)		
“given the current state of knowledge and absence of consensus, it cannot be recommended...”	Proposal judged uncertain (lack of consensus)			
Levels of evidence	Level 1 (NP1)	<ul style="list-style-type: none"> • High-power randomised comparative studies • Meta-analysis of randomised comparative studies • Decision analysis based on well-conducted studies 		
	Level 2 (NP2)	<ul style="list-style-type: none"> • Low-power randomised comparative studies • Well-conducted non-randomised comparative studies • Cohort studies 		
	Level 3 (NP3)	<ul style="list-style-type: none"> • Case-control studies 		
	Level 4 (NP4)	<ul style="list-style-type: none"> • Comparative studies with major biases • Retrospective studies • Case series 		

NHG 2022		
Grades of recommendation GRADE maakt een onderverdeling in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen. Het NHG brengt dit tot uitdrukking door de formulering van de aanbeveling	STERK VOOR Voorkeursformulering: We bevelen [interventie] aan.	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.
	STERK TEGEN Voorkeursformulering: We bevelen [interventie] niet aan.	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.
	ZWAK VOOR Voorkeursformulering: Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.
	ZWAK TEGEN Voorkeursformulering: Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.
Levels of evidence Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode.	Hoog	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
	Redelijk	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
	Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect. Zeer laag We zijn onzeker over het werkelijke effect.

Tableau 4 : Grades des recommandations et niveaux de preuves du guide NHG 2022.

NICE upd 2019		
Grades of recommendation	Interventions that must (or must not) be used worded as such in the text.	Generally used if there is a legal duty to apply the recommendation. But used as well if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Intervention that should (or should not) be used are worded in the text using the term “offer”, “refer”, “advise” or similar...	Strong recommendations: there is clear evidence of benefit. We are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective.
	Intervention that could (or could not) be used are worded in the text using the term “consider”	Weak recommendations: reflects a recommendation for which the evidence of benefit is less certain. We are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values.
Levels of evidence	While levels of evidence have been evaluated using described procedures (GRADE, CASP RCT, cohort study, case-control checklists, CERQual) NICE does not explicitly attribute levels of evidence to each particular recommendation. The wording of the evidence statements reflects the certainty or uncertainty in the estimate of effect.	

Tableau 5 : Grades des recommandations et niveaux de preuves de la NICE upd 2019.

USPSTF 2022		
Grades of recommendation	A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial. For practice: Offer or provide this service.
	B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial. For practice: Offer or provide this service.
	C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small. For practice: Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
	D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits. For practice: Discourage the use of this service.
	I	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined. For practice: If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.
Levels of evidence	Good	Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes.
	Fair	Evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the strength of the evidence is limited by the number, quality, or consistency of the individual studies, generalizability to routine practice, or indirect nature of the evidence on health outcomes.
	Poor	Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes because of limited number or power of studies, important flaws in their design or conduct, gaps in the chain of evidence, or lack of information on important health outcomes

Tableau 6 : Grades des recommandations et niveaux de preuves du guide USPSTF 2022.

4.3 Score Agree II

Les informations concernant le score Agree II sont détaillées sous la rubrique « Méthodologie ». Le Tableau 11 résume l'évaluation que le groupe bibliographique a réalisée pour les éléments individuels du score de domaine pour chaque guide de pratique. Le tableau mentionne également le score total de domaine.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
AWMF 2020	7	5	7	7	7	7	7	5	52	92,9
FR 2021	5	4	5	6	7	6	3	1	37	66,2
NHG 2022	7	5	6	5	7	7	5	5	47	83,9
NICE upd 2019	7	7	6	5	7	7	6	7	52	92,9
USPSTF 2022	7	7	6	6	7	5	5	5	48	85,7

Tableau 7 : Score AGREE des guides de pratique sélectionnés pour le domaine « Rigueur d'élaboration », voir la méthodologie pour une description des éléments qui le composent.

4.4 Populations incluses – interventions – principaux critères d'évaluation

Les populations, interventions et principaux critères d'évaluation considérés dans les guides de pratique sélectionnés sont repris au Chapitre 4.4 du rapport complet.

4.5 Membres de l'équipe d'élaboration – public cible

Les membres de l'équipe d'élaboration qui a produit les guides de pratique, de même que le public cible auquel les guides de pratique sont destinés, sont repris au Chapitre 4.5 du rapport complet.

5 Informations et recommandations issues des guides de pratique clinique

Vue d'ensemble des guides de pratique clinique sélectionnés

Nous avons sélectionné un total de 5 guides de pratique clinique, tous axés sur la ménopause. Les guides de pratique plus spécifiques, ciblant l'ostéoporose, le cancer du sein ou tout autre sujet susceptible d'inclure une population et/ou une intervention plus vaste que celles concernant la ménopause n'ont pas été pris en compte pour cette revue.

Tous les guides de pratiques, à l'exception du guide USPSTF 2022, concernent les symptômes de la ménopause chez des femmes en péri- et/ou en postménopause. Ces 4 guides (AWMF 2020, FR 2021 NHG 2022 et NICE upd 2019) abordent également l'effet d'une HTS sur les risques de maladies cardiovasculaires et de cancer. AWMF 2020, FR 2021 et NICE upd 2019 se penchent aussi sur les effets musculo-squelettiques d'une HTS et sur ses effets sur les symptômes neurologiques/psychologiques. Le guide de pratique américain USPSTF 2022 est plus spécifique, se concentrant uniquement sur la prévention de maladies chroniques chez les femmes ménopausées ne présentant pas de symptômes.

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

5.1 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 intact pour réduire le risque de cancer de l'endomètre et d'administrer une monothérapie œstrogénique 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 intact :

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.

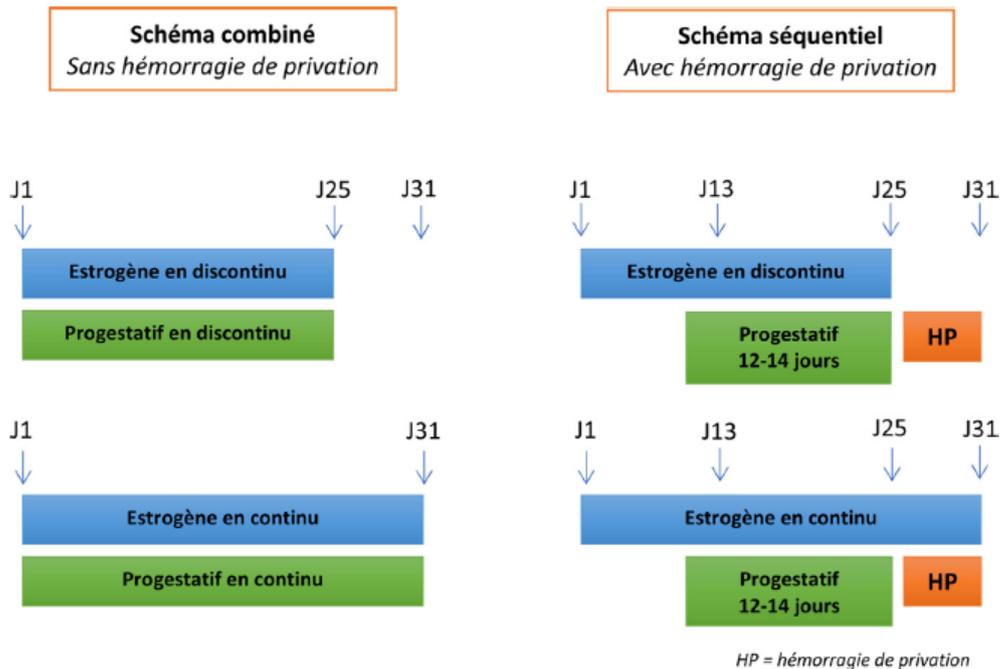


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

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'une HTS séquentielle 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'experts). 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 une HTS combinée, 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 une HTS combinée continue associant ECE et AMP moyennant une durée d'utilisation moyenne de 5,6 ans (niveau de preuve 2, force de consensus ++).
- Une HTS combinée continue utilisée pendant < 5 ans peut être considérée comme étant sûre, une HTS combinée séquentielle est susceptible d'augmenter le risque de développer un cancer de l'endomètre (niveau de preuve 2, force de consensus +++).
- Une HTS combinée séquentielle utilisée pendant moins de 5 ans et incluant un progestatif de synthèse peut être considérée comme étant sûre (niveau de preuve 3, force de consensus +++).

- Une HTS combinée séquentielle 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 mentionne formellement que, en cas d'hystérectomie, il n'existe aucun bénéfice à combiner une progestérone ou un progestatif à l'œstradiol pour le risque de cancer du sein (Grade A).

Options de traitement pharmacologique

(voir aussi les Chapitres 5.8 sur les risques cardiovasculaires et 5.9 sur les risques de cancer)

AWMF 2020 précise que les seules preuves de bonne qualité pour le rapport bénéfice/risque disponibles concernent l'association d'œstrogènes conjugués (ECE) 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 β -œstradiol et les ECE 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 β -œstradiol et du valérate d'œstradiol administrés par voie orale sont inférieurs à ceux des ECE.

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

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

- 2 mg/j pour le 17 β -œstradiol par voie orale
- 50 μ g/j pour le 17 β -œstradiol par voie transdermique
- 1,5 mg/j pour le 17 β -œstradiol par voie percutanée.

Les œstrogènes ont un effet dose-dépendant sur la plupart des tissus, ceux du sein, de l'endomètre et des os étant les plus dépendants de la TE. L'efficacité de l'HTS 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'œstradiol 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 à l'HTS (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'œstradiol oral par jour (ou équivalent), mais l'effet pourrait rester cliniquement pertinent à la dose inférieure de 0,5 mg d'œstradiol 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 intact ou pour les femmes sans utérus atteintes d'endométriose, NHG 2022 conseille ce qui suit :

- Si préparation orale (+ progestatif en continu) :
 - œstradiol 1 mg + dydrogestérone 5 mg : 1 comprimé 1 x/j (premier choix)
 - œstradiol en comprimé de 1 mg 1 x/j + progestérone en comprimé de 100 mg 1 x/j 2 pour la nuit (deuxième choix)
 - option : préparation faiblement dosée associant 0,5 mg d'œstradiol et 2,5 mg de dydrogestérone : 1 comprimé 1 x/j
- Si œstradiol transdermique (progestatif en continu)
 - œstradiol en dispositif transdermique de 50 µg/24 h, à remplacer 2 fois par semaine + dydrogestérone en comprimé de 10 mg 1 x/j (premier choix)
 - œstradiol en dispositif transdermique de 50 µg/24 h, à remplacer 2 fois par semaine + progestérone en comprimé de 100 mg 1 x/j 2 pour la nuit (deuxième choix)
 - option faiblement dosée : œstradiol en dispositif transdermique de 25 µg/24 h (1/2 patch, utilisation hors indication), à remplacer 2 fois par semaine + dydrogestérone en comprimé de 10 mg 1 x/j

Pour les femmes sans utérus et sans endométriose, NHG 2022 conseille l'œstradiol oral en comprimé de 1 mg 1 x/j ou l'œstradiol transdermique en dispositif transdermique de 50 µg/24 h, 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'œstradiol transdermique + pendant 14 jours : dydrogestérone 10 mg par jour (premier choix) ou progestérone en comprimé de 100 mg 1 x/j 2 pour la nuit (deuxième choix)

Formes d'administration

FR 2021 recommande de privilégier l'administration cutanée d'œstradiol, car cette voie d'administration n'est pas associée à un risque veineux augmenté (Grade B). AWMF 2020 convient que les formes transdermiques d'œstradiol 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'œstradiol et de prendre une décision en concertation avec la femme (faible niveau de preuve). En cas d'administration transdermique, les dispositifs transdermiques d'œstradiol constituent l'option de premier choix.

Tibolone

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

Ni FR 2021 (Grade B) ni NHG 2022 (fortement contre) ne recommandent la tibolone en traitement de première intention (rapport bénéfice/risque cardiovasculaire moins favorable que pour l'HTS conventionnelle-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'œstradiol.

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).

5.2 Traitement des symptômes de la ménopause

Symptômes vasomoteurs

AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 et NICE upd 2019 recommandent toutes de proposer une HTS aux femmes qui ont des SVM. Les guides de pratique précisent également d'informer les femmes et de discuter des risques et des bénéfices de l'HTS 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 noradrénaline (ISRS) 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 noradrénaline, 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 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'une HTS systémique faiblement dosée 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'experts). 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 ou en association avec une TE vaginale.

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 à l'HTS 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'œstriol 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 :

- Œstriol en ovules vaginaux ou en crème à 0,5 mg, 1 x/j pendant 2 semaines. Puis 0,5 mg 2 fois par semaine.
- Ou œstradiol en comprimé vaginal de 10 µg, 1 x/j. 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 l'HTS 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 prasténone à usage vaginal dans le traitement des symptômes génito-urinaires et que ce produit est efficace pour traiter ces symptômes (NP2). La prasténone 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 sur les risques de cancer.

5.3 Instauration, arrêt et suivi de l'HTS

Instauration de l'HTS

FR 2021 recommande de ne pas démarrer l'HTS avant confirmation de la phase de postménopause (12 mois d'aménorrhée). Le guide recommande d'instaurer l'HTS 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 sur les différentes hormonothérapies, posologies et modalités d'administration).

Au moment de l'instauration de l'HTS, 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'une HTS. 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 de l'HTS soulève la possibilité de bouffées vasomotrices atypiques (FR 2021, avis d'experts).

Une fois l'HTS instaurée, 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) de l'HTS 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 d'HTS sur une base annuelle (avis d'experts). D'après NHG 2022, il n'est pas recommandé d'augmenter la dose d'œstradiol (recommandation formelle).

D'après FR 2021, les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander une durée optimale de traitement (avis d'experts). 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 de l'HTS

Avant d'instaurer le traitement, les femmes doivent être informées que les symptômes vasomoteurs sont susceptibles de réapparaître après l'arrêt de l'HTS (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 de l'HTS : 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 de l'HTS chez les femmes en postménopause (avis d'experts).

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 climériques (avis d'experts).

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.

HTS pour les patientes qui présentent des facteurs de risque

(voir aussi HTS 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.)

NHG 2022 a formulé des recommandations spécifiques visant à décourager l'HTS 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 inexpliqués (réaliser des tests diagnostiques complémentaires avant d'instaurer l'HTS, 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.

5.4 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 de l'HTS 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 HTS représentent l'un des principaux facteurs de faible observance thérapeutique. Cependant, les preuves ne sont pas suffisantes pour recommander la manière d'adapter l'HTS 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 de l'HTS 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'œstriol 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.

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

5.6 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 l'HTS 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 de l'HTS doivent être pris en compte (Grade C).

FR 2021 indique que, compte tenu de la variabilité inter-individuelle de la réponse osseuse aux œstrogènes, 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'une HTS prescrite pour la prévention de l'ostéoporose (avis d'experts).

Suivi de l'effet osseux (FR 2021)

- La gestion de l'HTS 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'œstradiolémie pour le suivi de l'efficacité osseuse de l'HTS (Grade B).
- Il est suggéré que les femmes qui prennent une HTS pour la prévention de l'ostéoporose fassent à nouveau mesurer leur DMO lombaire et fémorale (sur le même système de mesure de DXA) après 2 ans d'HTS (avis d'experts).
- Chez les femmes qui prennent une HTS pour prévenir l'ostéoporose, le dosage d'un marqueur du remodelage osseux (CTX plasmatique) peut être suggéré (avis d'experts) :
 - en cas de difficulté à interpréter la variation densitométrique entre deux examens
 - pour évaluer à un stade plus précoce l'effet osseux de l'HTS dans des cas particuliers (patientes à risque fracturaire majoré, doute sur l'observance de l'HTS, doses d'œstrogènes a priori insuffisantes, etc.).
- En pratique, il n'existe aujourd'hui aucun consensus concernant la définition d'une réponse osseuse à l'HTS 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'experts, voir les recommandations complètes de FR 2021 pour de plus amples détails).

Lorsqu'une HTS est prescrite pour prévenir le risque de fracture chez une femme à risque accru, FR 2021 suggère aussi une mesure de la DMO à l'arrêt de l'HTS, en vue d'une prise en charge adaptée (relais possible par un autre traitement de l'ostéoporose et/ou mesures hygiéno-diététiques) (avis d'experts).

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 de l'HTS 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 :

« L'HTS doit être avant tout envisagée comme une 1^{re} 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, tériparatide) qui ont avant tout démontré leur efficacité chez les femmes à haut risque de fracture et à distance de la ménopause. Le rôle de l'HTS 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 l'HTS 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.

5.7 Effets neurologiques et psychologiques

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'une HTS 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 de l'HTS.

FR 2021 ne recommande pas d'instaurer une HTS 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 WHIMS, l'instauration tardive d'une HTS 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'une HTS peut être envisagée 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 une HTS 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 une HTS 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 ++).

5.8 Risques cardiovasculaires

FR 2021 note que la quasi-totalité des études ont été menées avec l'association d'œstrogènes conjugués équinés (ECE) 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 à l'HTS.

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 une HTS 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'une HTS.

NHG 2022 recommande de décourager l'HTS 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'œstrogènes oraux (Grade A). Dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser de l'œstradiol cutané en association avec de la progestérone en fonction du rapport bénéfice/risque individuel de l'HTS (Grade C). Dans le même ordre d'idées, NICE upd 2019 recommande d'envisager une HTS transdermique plutôt qu'orale pour les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque accru de TEV, y compris les femmes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m², 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 une HTS.

Instauration de l'HTS

« Hypothèse de la fenêtre critique » : FR 2021 recommande de débiter l'HTS dans les 10 années qui suivent la ménopause physiologique (Grade B). AWMF 2020 recommande d'instaurer l'HTS 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'œstradiol et de progestérone cutanés pour limiter le risque d'AVC ischémique imputable à l'HTS (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 :

- L'HTS n'augmente pas le risque cardiovasculaire lorsqu'elle est démarrée avant l'âge de 60 ans et elle 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 une HTS orale (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 à l'HTS transdermique administrée 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).
 - L'HTS moyennant un TE seul est associée 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).
 - L'HTS 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 œstrogènes 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'œstradiol cutané ne semble pas augmenter le risque de TEV dans la population générale.

L'utilisation d'œstradiol 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 ECE qu'avec le 17β-œstradiol (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, l'HTS moyennant un TE oral augmente le risque de récurrence de TEV (NP1). L'HTS 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 une HTS et qui sont âgées de moins de 65 ans à l'arrêt de l'HTS.

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 HTS s'applique aussi aux femmes qui débutent l'HTS 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 une HTS et qui sont âgées de moins de 65 ans à l'arrêt de l'HTS. Il existait des données limitées indiquant qu'il pourrait y avoir une augmentation significative des cas de coronaropathie chez les utilisatrices actuelles d'HTS 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 d'ECE, 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 ECE 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 l'HTS est utilisée moins de 10 ans après la ménopause (NP2) et il est susceptible d'être réduit lorsque l'HTS est utilisée avant l'âge de 60 ans (NP3). AWMF 2020 conclut aussi que les effets sont différents chez les femmes qui ont débuté l'HTS 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 l'HTS est utilisée 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.

Dydrogesterone : 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 dydrogesterone.

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'œstradiol cutané, dans la population générale (FR 2021, NP2).

Médoroxyprogesterone : NHG 2022 déclare que la médoroxyprogesterone 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 une HTS combinée 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'œstradiol en association avec un DIU hormonal en guise de schéma combiné continu augmente le risque de TEV ou de maladies cardiovasculaires.

5.9 Risque de cancer

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, l'HTS 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 à l'HTS (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 5.1). En cas d'hystérectomie, il n'existe aucun bénéfice à combiner un progestatif à l'œstradiol 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 5.1). (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).
 - Une HTS moyennant un TE seul est associée 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).
 - L'HTS (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 de l'HTS et de la durée du traitement, et elle diminue après l'arrêt de l'HTS (AWMF 2020, niveau de preuve 1a, grade de recommandation A, force de consensus ++ et NICE upd 2019).
- Concernant le cancer de l'ovaire :
 - L'HTS (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 :
 - L'HTS peut réduire le risque de cancer colorectal. Ce constat ne résulte pas en une indication d'utilisation préventive de l'HTS (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 l'HTS moyennant un TE seul est associée 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 ECE seuls dans les études (NP1) et que le risque de cancer du sein imputable à l'HTS 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 HTS (NP1).

Cancer de l'endomètre

AWMF 2020 (niveau de preuve 2, force de consensus +++), FR 2021 (NP1) et NHG 2022 conviennent que l'HTS 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 à l'HTS n'est plus observé avec l'association d'une thérapie œstroprogestative.

AWMF 2020 déclare qu'une réduction du risque de cancer de l'endomètre a été observée avec une HTS combinée continue associant un ECE 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'une HTS combinée continue 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 à l'HTS est réduit pour les schémas combinés utilisés pendant < 10 ans (NP1).

AWMF 2020 indique qu'une HTS combinée séquentielle 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 ++). Une HTS combinée séquentielle utilisée 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'une HTS 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'une HTS combinée continue 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 l'HTS 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'œstrogénothérapie. 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'œstrogène 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'œstradiol 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 l'HTS 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 d'HTS 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'une HTS 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'œstrogène (MSRE) 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 MSRE 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 à l'HTS 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'une HTS peut être envisagée 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'une HTS après le traitement d'un cancer de l'ovaire (niveau de preuve 2b, force de consensus ++) et conclut qu'une HTS peut être administrée 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'œstrogène 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'œstriol (0,03 mg, 3 applications par semaine) semble être acceptable.

D'après FR 2021, on peut prescrire des œstrogènes 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-œstrogénique. 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 œstrogènes, 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-œstrogènes 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-œstrogènes (non formulé sous la forme d'une recommandation formelle).

5.10 Effets métaboliques

NICE upd 2019 recommande d'expliquer aux femmes que la prise d'une HTS (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 l'HTS n'est généralement pas associée à un effet indésirable sur le contrôle glycémique. Le guide de pratique recommande aussi d'envisager une HTS 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 de l'HTS 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 à l'HTS, 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 de l'HTS.

5.11 Phytothérapies et traitements non pharmacologiques

Phyto-œstrogènes

Selon la recommandation d'AWMF 2020, la TCC, les isoflavones et les préparations à base de Cimicifuga (cimicifuge) 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-œstrogènes 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-œstrogènes 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 l'HTS (TE seul), mais pas par les autres traitements non pharmacologiques évalués, comme les traitements à base de plantes.
- Selon NHG 2022, les phyto-œstrogènes peuvent réduire le nombre de bouffées de chaleur par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. Mais de nombreux phyto-œstrogènes 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-œstrogènes 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 l'HTS 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-œstrogènes (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 l'HTS 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.

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 5.2 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'experts).

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).

L'HTS était supérieure aux méthodes ci-dessus en termes de réduction de la fréquence des bouffées de chaleur. Cependant, aucune différence n'a été identifiée entre l'HTS 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 œstrogénodépendance 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 à l'HTS (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.

6 Hormonothérapie pour le traitement des symptômes de la ménopause. Résumé et conclusions de la revue de la littérature

6.1 Œstrogène vs placebo pour les symptômes vasomoteurs

Estrogen vs placebo for vasomotor symptoms			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Archer 2003(10), Archer 2012(11), Archer 2013(12), Bacchi-Modena 1997(13), Bachmann (d) 2007(14), Bachmann 2010(15), Baerug 1998(16), Baksu 2009(17), Baumgardner 1978(18), Bayer Healthcare (SIP) 2005*, Bayer Healthcare (SIP) 2007*, Bech 1998(19), Berlex (SIP) 2003*, Buster 2008(20), Campbell 1977(21), Chung 1996(22), Cohen 1999(23), Coope 1981(24), Crisafulli 2004(25), de Vrijer 1999(26), DeAloysio 2000(27), Derman 1995(28), Duramed (SIP) 2004*, Endrikat 2007(29), Gambacciani 2003(30), Gast 2009(31), Gelfand 2003(32), Good 1996(33), Haines 2009(34), Hassa 2010(35), Hedrick 2009(36), Lee 2007(37), Lin 2011(38), Liu 2011(39), Liu 2012(40), Martin 1971(41), Newton 2006(42), Nielsen 2006(43), Notelovitz 2000(44) ;(45) ;(46);, Novartis (SIP) 2005*, Panay 2007(47), Pinkerton 2013(48), Polisseni 2013(49), Polo-Kantola 1999(50), Rebar 2000(51), Rovati 2000(52), Rozenbaum 2002(53), Schurmann 2004(54), Shulman 2002(55), Simon 2001(56), Simon 2006(57), Simon 2007(58), Speroff 1996(59), Speroff 2000(60), Speroff 2006(61), Speroff 2003(62), Stevenson 2010(63), Strickler 2000(64), Studd 1999(65), Utian 2001(66), Utian 2004(67), Utian 2009(68), Veerus 2008(69), Vestergaard 2003(70), von Holst 2000(71), von Holst 2002(72), Welton 2008(73), Wiklund 1993(74), Yang 2004(75)			
<i>*reference not available</i>			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	(standard dose) N= 39 n= 9316 12-260 weeks	SMD -0.64 (95%CI -0.74 to -0.53) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0818	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Vasomotor symptoms	(high dose) N= 9 n= 1399 12-52 weeks	SMD -0.50 (95%CI -0.61 to -0.39) SS in favour of estrogens Tau ² = 0	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment; great loss to follow-up or differential loss to follow-up in half of studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Vasomotor symptoms	(low/ultralow dose) N= 53 n= 11694 12-104 weeks	SMD -0.55 (95%CI -0.61 to -0.48) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0344	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogénique à dose standard à un placebo pour soulager les symptômes vasomoteurs.

*Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
Mestranol + noréthistérone par voie orale*

Quinestrol par voie orale

Dispositif transdermique d'œstradiol +/- noréthistérone ou lévonorgestrel

Œstradiol +/- noréthistérone ou diénogest par voie orale

Œstradiol +/- AMP ou progestérone par voie intranasale

Gel transdermique d'œstradiol

ECE +/- AMP ou bazédoxifène par voie orale

Œstrogène 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 œstrogénique à haute dose à un placebo pour soulager les symptômes vasomoteurs.

*Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
Mestranol + noréthistérone par voie orale*

Quinestrol par voie orale

ECE par voie orale

Œstrogène conjugué de synthèse par voie orale

Œstradiol par voie orale

Dispositif transdermique d'œstradiol

Spray intranasal d'œstradiol + AMP

Anneau vaginal d'œstradiol + progestine

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 œstrogénique à dose faible ou ultra faible à un placebo pour soulager les symptômes vasomoteurs.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :

Quinestrol par voie orale

Œstropiate par voie orale

Patch transdermique d'œstradiol +/- lévonorgestrel

Œstradiol +/- noréthistérone ou lévonorgestrel ou norgestimate ou drospirénone ou dydrogestérone par voie orale

Œstradiol +/- AMP ou progestérone par voie intranasale

Œstrogène estérifié +/- méthyltestostérone par voie orale

ECE +/- AMP ou bazédoxifène par voie orale

Œstrogène conjugué de synthèse par voie orale

Gel ou crème ou spray transdermique d'œstradiol

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'**œstrogène** a induit un **soulagement plus important des symptômes vasomoteurs** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes ménopausées**, une haute dose d'**œstrogène** a induit un **soulagement plus important des symptômes vasomoteurs** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes ménopausées**, une dose faible à ultra faible d'**œstrogène** a induit un **soulagement plus important des symptômes vasomoteurs** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

6.2 Œstrogène vs placebo pour la qualité de vie

Estrogen vs placebo for quality of life			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including : Alexandersen 2000(76), Bacchi-Modena 1997(13), Bachmann 2010(15), Baerug 1998(16), Baksu 2009(17), Bech 1998(19), Brunner 2005(77), Chung 1996(22), de Vrijer 1999(26), DeAloysio 2000(27), Derman 1995(28), Gelfand 2003(32), Haines 2003(78), Hassa 2010(35), Hays 2003(79), Jensen 1983(80), Jirapinyo 2003(81), Panay 2007(47), Pinkerton 2013(48), Polisseni 2013(49), Rebar 2000(51), Rigano 2001(82), Rovati 2000(52), Rozenbaum 2002(53), Saletu 1995(83), Simon 2007(58), Soares 2001(84), Speroff 2003(62), Stevenson 2010(63), Strickler 2000(64), Studd 1999(65), Utian 2009(68), von Holst 2000(71), von Holst 2002(72), Welton 2008(73), Wiklund 1993(74), Yang 2004(75)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
QoL	(standard dose) N= 26 n= 31263 12-104 weeks	SMD 0.55 (95%CI 0.41 to 0.69) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0954	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 majority of participants CEE+/-MPA; postmenopausal Imprecision: ok
QoL	(high dose) N= 5 n= 789 12-104 weeks	SMD 0.76 (95%CI 0.48 to 1.03) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0148	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain randomization, blinding and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
QoL	(low/ultralow dose) N= 17 n= 3507 12-104 weeks	SMD 0.36 (95%CI 0.27 to 0.45) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0628	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogénique à dose standard à un placebo pour améliorer la qualité de vie.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
patch transdermique d'œstradiol +/- lévonorgestrel
œstradiol +/- noréthistérone par voie orale
spray intranasal d'œstradiol +/- AMP
œstropipate + noréthistérone par voie orale
patch transdermique d'œstradiol
ECE +/- AMP par voie orale
ECE + bazédoxifène par voie orale

La majorité des participantes étaient issues des vastes études WHI et de l'étude WISDOM, qui ont comparé l'ECE ou l'association ECE+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 œstrogénique à haute dose à un placebo pour améliorer la qualité de vie.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
œstradiol par voie orale,
œstriol + noréthistérone par voie orale ;
patch transdermique d'œstradiol,
spray intranasal d'œstradiol + AMP,
anneau vaginal d'œstradiol + progestine.

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 œstrogénique à dose faible ou ultra faible à un placebo pour améliorer la qualité de vie.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
œstriol +/- noréthistérone par voie orale ;
spray intranasal d'œstradiol +/- AMP,
œstropipate + noréthistérone par voie orale,
patch transdermique d'œstradiol,
œstradiol + norgestimate par voie orale ;
gel transdermique d'œstradiol,

*ECE + bazédoxifène par voie orale ;
œstradiol + 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'**œstrogène** a induit une **amélioration plus importante de la qualité de vie** que le placebo.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, une haute dose d'**œstrogène** a induit une **amélioration plus importante de la qualité de vie** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes ménopausées**, une dose faible à ultra faible d'**œstrogène** a induit une **amélioration plus importante de la qualité de vie** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

6.3 Œstrogène vs placebo pour le bien-être psychologique global

Estrogen vs placebo for global psychological well-being			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including : Wiklund 1993(74), Derman 1995(28), Baerug 1998(16), Rozenbaum 2002(53), Speroff 2003(62), Haines 2003(78), Gelfand 2003(32), Yang 2004(75), Nielsen 2006(43), Simon 2007(58), Utian 2009(68), Bachmann 2010(15), Demetrio 2011(85), Pinkerton 2013(48)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
global psychological well-being	N= 14 n= 3386 12-104 weeks	SMD -0.26 (95%CI -0.40 to -0.13) SS in favour of estrogen Tau² = 0.0395	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 uncertain allocation concealment, Consistency: ok Directness: -1 few perimenopausal Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogénique à un placebo pour améliorer le bien-être psychologique global.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :

*Œstradiol +/- noréthistérone par voie orale ;
œstradiol + norgestimate par voie orale ;
dispositif transdermique d'œstradiol ;
spray intranasal d'œstradiol +/- progestérone ;
anneau vaginal d'œstradiol + progestine ;
ECE + AMP par voie orale ;
gel transdermique d'œstradiol ;
ECE + 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'**œstrogène** a induit une **amélioration plus importante du bien-être psychologique global** que le placebo.

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.

6.4 Œstrogène vs placebo pour les symptômes dépressifs

Estrogen vs placebo for depressive symptoms			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Campbell 1977(21), Coope 1981(24), Wiklund 1993(74), Derman 1995(28), Saletu 1995(83), Bech 1998(19), Polo-Kantola 1999(50), Soares 2001(84), Speroff 2003(62), Gambacciani 2003(30), Rudolph 2004(86), Yang 2004(75), Onalan 2005(87), Pefanco 2007(88), Baksu 2009(17), Hassa 2010(35), Demetrio 2011(85), Polisseni 2013(49)			
Additional RCT: Gordon 2018(89)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Depressive symptoms	N= 18 n= 3386 12-156 weeks	SMD -0.36 (95%CI -0.53 to -0.20) SS in favour of estrogen Tau² = 0.0734	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain or inadequate randomization and allocation concealment. Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Clinically significant depressive symptoms	N=1 N=172 12 months	OR: 2.5 (95% CI 1.1 to5.7) SS in favour of estrogen	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 single study with inadequate allocation concealment, unbalanced dropout and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Une revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogénique à un placebo pour soulager les symptômes dépressifs.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :

- ECE +/- AMP par voie orale,
- œstropipate par voie orale,
- patch transdermique d'œstradiol,
- œstradiol + noréthistérone ou diénogest ou progestérone par voie orale
- gel transdermique d'œstradiol,
- anneau vaginal d'œstradiol + progestine.

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'**œstrogène** a induit une **amélioration plus importante des symptômes dépressifs** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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'œstradiol 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 œstradiol + progestérone) et il y avait un risque de biais dû au rapport sélectif.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**œstrogène** a induit une **incidence plus faible de symptômes dépressifs cliniquement significatifs** que le placebo.

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.

6.5 Œstrogène vs 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(90)			
Including Schmidt 2000(91), De Novaes Soares 2001(92), Morgan 2005(93), Kulkarni 2018(94), Schmidt 2021(95)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Depressive mood	N= 5 n= 177	Std. Mean Difference -1.18 (-1.16 to -0.75)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 very small sample size Consistency: ok

	6-24 weeks	SS in favour of estrogen I ² = 38%	Directness: -1; short duration of studies, estrogen as add-on to antidepressant medication Imprecision: ok
--	------------	---	---

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Zhang en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement œstrogénique 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 post-ménopause.

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

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
Patch transdermique d'œstradiol
Tibolone
Œstrogène conjugué

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

Quelques problèmes méthodologiques limitent notre degré de confiance 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'œstrogène a induit une **amélioration plus importante de l'humeur dépressive** que le placebo.

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.

6.6 Œstrogène vs placebo pour le traitement de la dépression chez les femmes en post-ménopause

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in postmenopausal women			
Bibliography: Zhang 2023(90)			
Including Berlanga 2003(96), Morrison 2004(97), Rudolph 2004(98), Rasgon 2007(99), Karsidag 2012(100)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Depressive mood	N= 5 n= 360	Std. Mean Difference -0.40 (- 0.92 to 0.11)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1; 1 study with high risk of bias due to deviation

	8-24 weeks	NS $I^2 = 78\%$	from the intended interventions, 3 studies with very small sample sizes Consistency: -1; great heterogeneity Directness: -1; short duration of studies, estrogen as add-on to antidepressant medication Imprecision: ok
--	------------	--------------------	--

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Zhang en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement œstrogénique 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 œstrogénique à un placebo pour la dépression chez des femmes en postménopause.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :

Patch transdermique d'œstradiol

Tibolone

œstradiol + diénogest par voie orale

œstradiol + noréthistérone par voie orale

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

Quelques problèmes méthodologiques limitent notre degré de confiance 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'œstrogène n'a induit **aucune différence** en termes d'**amélioration de l'humeur dépressive** par rapport au placebo.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

6.7 Œstrogène vs placebo pour l'atrophie urogénitale

Estrogen vs placebo for urogenital atrophy			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Bachmann (d) 2009(101), Bachmann 2009(102), Bachmann 2008(103), Bech 1998(19), Cano 2012(104), Casper 1999(105), Chung 1996(22), Eriksen 1992(106), Foidart 1991(107), Freedman 2009(108), Haines 2009(34), Lee 2007(37), Lin 2011(38), Parsons 2003(109), Raghunandan 2010(110), Rozenbaum 2002(53), Schurmann 2004(54), Simon (SIP) 2008*, Simon 2007(58), Simunic 2003(111), Speroff 2003(62), Vestergaard 2003(70), von Holst 2000(71), Welton 2008(73)			
<i>*reference not available</i>			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urogenital atrophy	(Vaginal estrogens vs placebo) N= 12 n= 3419 12-52 weeks	SMD -0.64 (95%CI -1.03 to -0.26) SS in favour of vaginal estrogen Tau ² = 0.1056	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; overall studies with uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Urogenital atrophy	(Nonvaginal estrogens (standard dose) vs placebo) N= 6 n= 3600 12-260 weeks	SMD -0.32 (95%CI -0.47 to -0.18) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0159	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Urogenital atrophy	nonvaginal estrogens (low/ultralow dose) vs placebo N= 8 n= 1541 12-16 weeks	SMD -0.41 (95%CI -0.53 to -0.30) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0016	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain or inadequate randomization and allocation concealment. Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogénique à usage vaginal à un placebo pour traiter l'atrophie urogénitale.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études : gel ou pessaire vaginal d'œstriol, gel ou comprimé vaginal d'œstradiol, crème vaginale d'œstrogène conjugué, anneau vaginal d'œstradiol + progestine.

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 œstrogénique à usage non vaginal à un placebo pour traiter l'atrophie urogénitale.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études : œstradiol +/- noréthistérone par voie orale, dispositif transdermique d'œstradiol, spray nasal, ECE + 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 œstrogénique à usage non vaginal à un placebo pour traiter l'atrophie urogénitale.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études : œstradiol + drospirénone par voie orale, gel ou dispositif transdermique d'œstradiol, spray nasal d'œstradiol, ECE 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'**œstrogène à usage non vaginal** a induit une **amélioration plus importante de l'atrophie urogénitale** que le placebo.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, une **dose standard d'œstrogène à usage non vaginal** a induit une **amélioration plus importante de l'atrophie urogénitale** que le placebo.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, une **dose faible à ultra faible d'œstrogène à usage non vaginal** a induit une **amélioration plus importante de l'atrophie urogénitale** que le placebo.

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.

6.8 Œstrogène vs placebo pour la dyspareunie

Estrogen vs placebo for dyspareunia			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including : Campbell 1977(21), Eriksen 1992(106), Casper 1999(105), Vestergaard 2003(70), Speroff 2003(62), Simunic 2003(111), Parsons 2003(109), Dessole 2004(112), Simon (SIP) 2008*, Bachmann (Study 1) 2009(102), Freedman 2009(108), Gast 2009(31), Bachmann (Study 2) 2009(101), Cano 2012(104)			
<i>*reference not available</i>			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Dyspareunia	(Vaginal estrogens vs placebo) N= 10 n= 3205 12-52 weeks	SMD -0.54 (95%CI -0.73 to -0.34) SS in favour of vaginal estrogens Tau ² = 0.0726	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 overall studies with inadequate or uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 mostly postmenopausal women, use of conjugated estrogen in 4 studies Imprecision: ok
Dyspareunia	(oral estrogens vs placebo) N= 4 n= 1661 12-260 weeks	SMD -0.22 (95%CI -0.35 to -0.09) SS in favour of oral estrogens Tau ² = 0.0063	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 overall studies with inadequate or uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 mostly postmenopausal women, use of conjugated estrogen in 2 studies Imprecision: ok
Dyspareunia	(all estrogens vs placebo) N= 14 n= 4866 12-260 weeks	SMD -0.45 (95%CI -0.61 to -0.29) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0699	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 overall studies with inadequate or uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 mostly postmenopausal women, use of conjugated estrogen in 6 studies Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogénique à un placebo pour traiter la dyspareunie.

Différentes formes d'œstrogène et d'association œstroprogestative ont été utilisées dans ces études :
ECE avec ou sans AMP par voie orale ;
œstradiol + acétate de noréthistérone par voie orale ;
gel ou ovule vaginal d'œstriol ;
gel, comprimé ou anneau vaginal d'œstradiol ;
crème vaginale d'œstrogène 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'**œstrogène à usage oral** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**œstrogène à usage vaginal** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**œstrogène à usage oral ou vaginal** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo.

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.

6.9 Œstrogène vs placebo ou absence d'intervention pour la fonction sexuelle

Estrogen versus placebo or no intervention for sexual function			
Bibliography: Meziou 2023(113)			
Including Bumphenkiatikul 2020(114), Cruz 2015(115), Haines 2009(34), Hirschberg 2020(115), Lillemon 2022(116), Mac Bride 2014(117), MsFLASH VHT(118);(119);(120);(121), MsFLASH VMS(122);(123), REJOICE(124), Speroff 2003(62), Sun 2016(125), Verghese 2020(126), Wiklund 1993(127), Dayal 2005(128), Simon 2007(58), Strickler 2000(64)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Sexual function composite score	(estrogen versus control) N= 16 n= 2925 12 weeks- 52 weeks	Std. Mean Difference 0.16 (0.02 to 0.29) SS in favour of estrogen therapy I ² = 59%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 more than half of studies have moderate to high risk of bias due to missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sexual function composite score	(systemic estrogen therapy vs control) N= 6 n= 1095 12 weeks -	Std. Mean Difference 0.21 (0.02 to 0.41) SS in favour of estrogen therapy I ² = 56%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear randomization or allocation concealment in half of studies; 2 studies with high risk of incomplete outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sexual function composite score	(vaginal estrogen therapy vs control) N= 10 n= 1830	Std. Mean Difference 0.12 (-0.07 to 0.31) NS I ² = 63%	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 majority of studies have moderate to high risk of bias due to missing outcome data Consistency: ok Directness: -1; only one study in 67 participants included perimenopausal patients, all others postmenopausal Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Meziou en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement œstrogénique, un traitement œstroprogestatif, la tibolone ou un MSRE 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 œstrogénique à un témoin pour un score composite d'évaluation de la fonction sexuelle. 6 RCT ont comparé un traitement

œstrogénique à usage systémique à un témoin et 10 RCT ont comparé un traitement œstrogénique à usage vaginal à un témoin.

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

Comprimé vaginal d'œstrogène conjugué

Comprimé vaginal d'œstradiol

Crème vaginale d'œstradiol

Crème vaginale d'œstriol

ECE par voie orale

Œstradiol par voie orale

Dispositif transdermique d'œstradiol microdosé

Gel vaginal d'œstriol

Anneau vaginal d'œstradiol

Gel ou gélule vaginal(e) d'œstradiol

Gel transdermique d'œstradiol

Crème vaginale de promestriène

Pessaire vaginal d'œstradiol

Patch transdermique d'œstradiol

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

Quelques problèmes méthodologiques limitent notre degré de confiance 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'**œstrogène** a induit une **amélioration plus importante de la fonction sexuelle** que le placebo ou l'absence d'intervention.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**œstrogène** à usage systémique a induit une **amélioration plus importante de la fonction sexuelle** que le placebo ou l'absence d'intervention.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes ménopausées**, l'**œstrogène** 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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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(129)) qui comparait les œstrogènes 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(113). 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.

6.10 Œstrogène + progestatif vs placebo ou absence d'intervention pour la fonction sexuelle

Estrogen plus progestogen versus placebo or no intervention for sexual function			
Bibliography: Meziou 2023(113)			
Including Davison 2013(130), KEEPS-Sexual(131), Nielsen 2006(43), Olmez 2017(121), Czarnecka 2000(132), Osmanagaoglu 2006(133), WISDOM(134)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Sexual function composite score	N= 7 n= 2432 12 weeks- 2years	Std. Mean Difference 0.11 (-0.07 to 0.29) NS I ² = 65%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; larger studies with high risk of bias due to missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse, menée par Meziou en 2023, a recherché toutes les RCT ayant comparé un traitement œstrogénique, un traitement œstroprogestatif, la tibolone ou un MSRE 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 œstroprogestatif à un témoin pour un score composite d'évaluation de la fonction sexuelle.

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

Œstradiol + noréthistérone par voie orale

Œstradiol + AMP par voie orale

Œstradiol + drospirénone par voie orale

Œstradiol + diénogest par voie orale

ECE + progestérone par voie orale

ECE + AMP par voie orale

Patch transdermique d'œstradiol + progestérone orale

Spray nasal d'œstrogène + progestatif micronisé

Quelques problèmes méthodologiques limitent notre degré de confiance 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 œstroprogestatif 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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(129)) qui compare les œstrogènes 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(113). 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.

6.11 DHEA à usage vaginal vs placebo chez les femmes en postménopause pour le traitement des symptômes d'atrophie vulvovaginale

Intravaginal DHEA vs placebo in postmenopausal women			
Labrie 2009(135), Archer 2015(136), Labrie 2015(137), Labrie 2016(138)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in severity score of most bothersome symptom* <i>*self-reported most bothersome symptom among vaginal dryness, vaginal and/or vulvar itching, and vaginal pain associated with sexual activity</i> <i>(severity score 0-3)</i>	N= 1 n= 108 12 weeks	Placebo: -0.6 ± 0.13 DHEA: -1.5 ± 0.14 P <0.0001 SS in favour of DHEA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 small single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Severity of dyspareunia (PO) <i>(severity score 0-3)</i>	N= 1 n= 187 12 weeks N= 1 n= 482 12 weeks	Placebo: -1.71 ± 0.11 DHEA 0.5%: -1.36 ± 0.12 p 0.013 SS in favour of DHEA Placebo: -1.06 DHEA: -1.42 p 0.0002 SS in favour of DHEA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; high exclusions in one study, selective reporting in other study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sexual function <i>(Change in Female Sexual Function Index total score)</i>	N= 1 n= 482	Placebo: 6.28 ± 0.68 DHEA: 8.85 ± 0.45 p 0.0006 SS in favour of DHEA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 single study with high exclusion Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Participants with at least one adverse event	N= 1 n= 255	Placebo: 43.8% 0.50% DHEA: 52.9% <i>No statistical analysis</i>	Insufficient evidence

	12 weeks	

	N= 1 n= 482	Placebo: 42.8% DHEA: 47.9%
	12 weeks	<i>No statistical analysis</i>

Nous avons 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 notre degré de confiance 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 : 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.

Chez les **femmes en postménopause**, la **DHEA à usage vaginal** a induit un **soulagement plus important de la dyspareunie** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes en postménopause**, la **DHEA à usage vaginal** a induit une **amélioration plus importante de la fonction sexuelle** que le placebo.

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.

*Nous disposons 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.*

6.12 Différentes voies d'administration d'œstrogènes pour le traitement des symptômes de la ménopause

Oral versus transdermal estrogen (+/- progestagen) for symptoms of menopause			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including : Good 1999(139); Parsey 2000(140); Polvani 1991(141); Serrano 2006(142); Studd 1995(143)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 4 n= 823 12-52 weeks	NS (no meta-analysis performed; results of all individual RCTs were NS)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 overall studies with uncertain randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 CEE only Imprecision: ok
Quality of life	N= 1 n= 300 26 weeks	Std. Mean Difference -0.03 (-0.23 to 0.18) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 single unblinded study with uncertain randomization and allocation concealment and great or unbalanced loss to follow-up Consistency: NA Directness: -1 CEE only Imprecision: ok
Global psychological well-being	N= 1 n= 104 52 weeks	Std. Mean Difference -0.00 (-0.39 to 0.39) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 single small study with uncertain allocation concealment Consistency: NA Directness: -1 CEE only Imprecision: ok
Sexual function	N= 1 n= 104 52 weeks	Std. Mean Difference 0.35 (-0.04 to 0.74) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 single small study with uncertain allocation concealment Consistency: NA Directness: -1 CEE only Imprecision: ok

Cette revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Grant 2015 a recherché toutes les RCT ayant comparé des hormonothérapies (y compris les traitements œstrogéniques et œstroprogestatifs 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 œstrogène à usage oral (avec ou sans progestatif) et un dosage similaire d'œstrogène à usage transdermique (avec ou sans progestatif) pour traiter les symptômes de la ménopause.

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

Toutes les études ont utilisé un patch d'œstradiol (+/- 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'œstrogène 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'œstrogène à usage transdermique (avec ou sans progestatif).

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.

Chez les **femmes ménopausées**, l'œstrogène 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'œstrogène à usage transdermique (avec progestatif).

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes ménopausées**, l'œstrogène 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'œstrogène à usage transdermique (avec progestatif).

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.

Chez les **femmes ménopausées**, l'œstrogène à usage oral (avec progestatif) **n'a pas induit de différence au niveau de la fonction sexuelle** par rapport à un dosage similaire d'œstrogène à usage transdermique (avec progestatif).

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.

6.13 Tibolone vs placebo chez les femmes ménopausées

Remarque : ce tableau contient des informations relatives à la prévention/au risque de maladies chroniques, voir Chapitre 8

Tibolone vs placebo: short- and long-term effects			
Bibliography: Formoso 2016(144) (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)			
including Benedek-Jaszmann 1987(145), Berning 2000(146), Bouchard 2012(147), Cumming 2008(148), Gallagher 2001(149), Hudita 2003(150), Jacobsen 2012(151), Kenemans 2009(152), Kroiss 2015(153), Kubista 2007(154), Landgren 2002(155), Langer 2006(156), Meeuwssen 2002(157), Morais-Socorro 2012(158), Swanson 2006(159), Vieira 2009(160), Wender 2004(161), Ziaei 2010(162)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 7 n= 1657	SMD (95% CI): -0.99 (-1.10 to -0.89) SS in favour of tibolone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok Most of the studies with unclear selection bias, reporting bias, unclear or high attrition bias, 1 study with inappropriate blinding, high heterogeneity.
Vaginal dryness and painful sexual intercourse	N= 3 n= 3348	SMD (95% CI): -0.66[-0.9,-0.43] SS in favour of tibolone	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, high attrition bias in 1 study, inappropriate blinding in 1 study, high heterogeneity, most of the participants having had surgery for breast cancer.
Unscheduled bleeding	N= 9 n= 7814	617/3953 vs 242/3861 31% to 44% vs 18% OR (95 % CI): 2.79 (2.10 to 3.70) SS in favour of placebo	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok Most of the studies with unclear selection bias, several studies with unclear reporting bias, unclear or high attrition bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or

			having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years.
Endometrial hyperplasia	N= 4 n = 4518	5/2485 vs 2/2033 OR (95% CI): 1..20 (0.23 to 6.25) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 1 study with high attrition bias, 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having 60-85 y with low DMD or vertebral fractures, low event rate
Endometrial cancer	N=9 n= 8504	16/4486 vs 5/4018 OR (95 % CI): 2.04 (0.79 to 5.24) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 Most of the studies with unclear selection bias, several studies with unclear reporting bias, unclear or high attrition bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, wide CI, low event rate
Breast cancer	N= 4 n= 5500	11/2808 vs 23/2692 OR (95 % CI): 0.52 (0.221 to 1.25) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, wide CI, low event rate
Venous thromboembolic events	N= 5 n= 9176	12/5054 vs 12/ 4122 OR (95%CI): 0.85 (0.37 to 1.97) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate
Cardiovascular events	N= 4 n= 8401	37/4202 vs 27/4199 OR (95 % CI): 1.38 (0.84 to 2.27)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok

		NS	Directness: -1 Imprecision: -1 2 studies with unclear selection bias, 1 study with unclear reporting bias, 1 study with unclear blinding, 1 study with high attrition bias, all participants having had surgery for breast cancer, having more than 70y and living in community or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate
Cerebrovascular events	N= 4 n= 7930	35/3967 vs 20/3963 OR (95 % CI): 1.74 (0.99 to 3.04) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -2 Imprecision: -1 2 studies with unclear selection bias, 1 study with unclear reporting bias, 1 study with unclear blinding, 1 study with high attrition bias, all participants having had surgery for breast cancer, having more than 70y and living in community or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study stopped for risk of stroke, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate
Mortality	N= 4 n= 8242	98/4125 vs 93/4117 OR (95% CI): 1.06 (0.79 to 1.41) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate

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/j.

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 notre degré de confiance 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/j 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 : 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.

Chez les **femmes ménopausées**, la **tibolone** a induit une **amélioration plus importante de la sécheresse vaginale et de la dyspareunie** que le placebo.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Chez les **femmes ménopausées**, la **tibolone** a induit une **augmentation des saignements vaginaux imprévus** par rapport au placebo.

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.

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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour la **mortalité** chez les femmes ménopausées.

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.

6.14 Tibolone vs œstrogènes chez les femmes ménopausées

Tibolone vs estrogens: short- and long-term effects			
Bibliography: Formoso 2016(144) (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women) including Gupta 2013(163), Mendoza 2000(164)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 2 n= 108	6/54 vs 5/54 OR (95 % CI): 1.23 (0.35 to 4.34) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 Both studies with inappropriate blinding, and high attrition bias. Selection bias and reporting bias are also unclear, all participants hysterectomized, two small study with low event rate

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/j dans les deux études.

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

Dans l'autre étude, la tibolone a été comparée au 17β-œstradiol 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 notre degré de confiance 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 œstrogènes pour les **symptômes vasomoteurs (survenue ou échelle d'évaluation)** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

6.15 Tibolone vs traitement œstroprogestatif (TEP) chez les femmes ménopausées

Remarque : ce tableau contient des informations relatives à la prévention/au risque de maladies chroniques, voir Chapitre 8

Tibolone vs EPT: short- and long-term effects			
Bibliography: Formoso 2016(144) (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)			
including Al-Azzawi 1999(165), Archer 2007(166), Baracat 2002(167), de Aloysio 1998(168), Doren 1999(169), Elfituri 2005(170), Hammar 1998(171), Hammar 2007(172), Hänggi 1997(173), Huber 2002(174), Kökçü 2000(175), Langer 2006(156), Mendoza 2002(176), Nappi 2006a(177), Nijland 2009(178), Osmanagaoglu 2006(133), Polisseni 2013(49), Roux 2002(179), Siseles 1995(180), Uygur 2005(181), Winkler 2000(182), Wu 2001(183), Ziaei 2010(162)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 9 n= 1336	SMD (95 % CI): 0.17 (0.06 to 0.28) OR (95 % CI): 1.36 (1.11 to 1.66) SS in favour of EPT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: Imprecision: 5 trials with high attrition bias, 1 trial with inappropriate blinding and selection bias, most of other studies unclear for selection bias and reporting bias, large heterogeneity.

Vaginal dryness and painful sexual intercourse	N= 7 n= 1098	SD (95 %CI): 0.02 (-0.12 to 0.17) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok 5 trials with high attrition bias and 3 trials with inappropriate blinding, most of the studies with unclear reporting bias, CEE as comparator in most of the studies.
Unscheduled bleeding	N= 16 n= 6438	736/3205 vs 1533/3233 18% to 27% vs 47% OR (95 % CI): 0.32 (0.24 to 0.41) SS in favour of tibolone	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok 7 trials with high attrition bias and 4 trials with inappropriate blinding, most of the studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, high heterogeneity.
Endometrial hyperplasia	N= 5 n = 2846	0/1408 vs 3/1438 OR (95 % CI): 0.35 (0.05 to 2.21) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 trials with high attrition bias and 3 trials with inappropriate blinding, 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Endometrial cancer	N=5 n= 3689	2/1826 vs 1/1863 OR (95 % CI): 1.47 (0.23 to 9.33) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 trials with high attrition bias 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Breast cancer	N= 5 n= 4835	17/2351 vs 10/2484 OR (95 % CI): 1.69 (0.78 to 3.67) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1

			4 trials with high attrition bias 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Venous thromboembolic events	N= 4 n= 4529	1/2251 vs 5/2278 OR (95 % CI): 0.44 (0.09 to 2.14) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 All trials with high attrition bias, 1 study with inappropriate blinding, 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Cardiovascular events	N= 2 n= 3794	7/1884 vs 11/1910 OR (95 % CI): 0.63 (0.24 to 1.66) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 High attrition bias in 1 study and unclear selection bias and reporting bias in the other, CEE as comparator in all the studies, wide CI, low event rate.
Cerebrovascular events	N= 4 n= 4562	2/2265 vs 4/2297 OR (95 % CI): 0.76 (0.16 to 3.66) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 High attrition bias in 2 studies and unclear selection bias and reporting bias in 1 large trial, CEE as comparator in all the studies, wide CI, low event rate.
Mortality	N= 2 n= 970	1/485 vs 0/485 OR (95 % CI): (3.05 (0.12 to 75.2) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: n.a. Directness: -1 Imprecision: -1 Unclear selection bias and reporting bias in 1 large trial, CEE as comparator in all the studies, wide CI, 1 assay with no event

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 œstroprogestatif.

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

10 études ont comparé la tibolone à l'association d'œstrogène conjugué équin (0,625 mg/j) et d'acétate de médroxyprogestérone (5 mg/j ou 2,5 mg/j), et 1 étude a appliqué un schéma séquentiel. 7 études ont comparé la tibolone à l'association de 17 β -œstradiol (1 mg/j ou 2 mg/j) et d'acétate de noréthistérone (0,5 mg/j ou 1 mg/j).

2 études ont comparé la tibolone à l'association de 17 β -œstradiol (2 mg/j) et de dydrogestérone (10 mg/j) en schéma séquentiel

1 étude a comparé la tibolone à l'association d'œstradiol (2 mg/j), d'œstriol (1 mg/j) et d'acétate de noréthindrone (1 mg/j).

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

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

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

1 a utilisé un patch de 17 β -œstradiol (50 microgrammes/j) + dydrogestérone p.o. (10 mg/j) en schéma séquentiel ; 1 a utilisé un patch de 17 β -œstradiol (50 microgrammes/j) + acétate de noréthistérone p.o. (0,25 mg/j) en schéma séquentiel ; 1 a utilisé un patch de 17 β -œstradiol (50 μ g/j)

+ progestérone naturelle micronisée p.o. (200 mg) deux fois par semaine ; 1 a utilisé un patch transdermique d'œstradiol (50 μ g/j) + acétate de noréthistérone (140 μ g/j)

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

Quelques problèmes méthodologiques limitent notre degré de confiance 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 ECE était majoritairement utilisé en guise de comparateur, car les ECE ne sont pas disponibles en Belgique et qu'il est difficile de comparer les résultats avec d'autres œstrogènes (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 œstroprogestatif.**

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.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le **traitement œstroprogestatif** pour la **sécheresse vaginale et la dyspareunie** chez les femmes ménopausées.

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.

Chez les **femmes ménopausées**, la **tibolone** a induit une **diminution des saignements vaginaux imprévus** par rapport au **traitement œstroprogestatif**.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour **l'hyperplasie de l'endomètre** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour la **mortalité** chez les femmes ménopausées.

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.

7 Options non pharmacologiques pour le traitement des symptômes de la ménopause. Résumé et conclusions de la revue de la littérature

7.1 Cimicifuga vs placebo pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes en péri- et en postménopause

Black cohosh vs placebo: menopausal symptoms			
Bibliography: Leach 2012(4) (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)			
including Amsterdam 2009(184), Frei-Kleiner 2005(185), Geller 2009(186), Jacobson 2001(187), Kronenberg 2009(188), Newton 2006(42), Osmer 2005(189), Pockaj 2006(190), Stoll 1987(191), Wuttke 2003(192)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Daily hot flush frequency	N= 3 n= 393	MD (95% CI): 0.07 (-0.43 to 0.56) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok unclear selection bias in 2 trials, high attrition and reporting bias in 2 trials, 1 study (1/3 part.) on women with history of breast cancer.
Hot flush intensity	N= 3 n= 214	MD (95% CI): 0.12 (-0.06 to 0.30) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok unclear selection bias in 3 trials, high attrition in 2 trials, high reporting bias in 2 trials, 1 study (1/2 part.) on women with history of breast cancer.
Daily frequency of night sweats	N= 1 n= 164	MD (95% CI): 0.27 (-0.16 to 0.70) p = 0.21 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -0.5 Consistency: n.a. Directness: ok Imprecision: -0.5 High dropout, unclear reporting bias, 1 study, small n participants and wide CI.
Vulvovaginal symptoms	N= 4	/	Insufficient data

Menopausal symptom score	N=4 n=357	SMD (95%CI): -0.10 (-0.32 to 0.11) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok Unclear selection bias in 3 studies, high attrition bias in 2 studies, high reporting bias in 1 study, unclear reporting bias in 3 studies.
Adverse effects	N=7 n=822	<u>Number of recorded events:</u> 194/430 (0.45 events/person) vs 195/392 (0.50 events/person) <u>Number of women experiencing adverse events:</u> 53/173 vs 50/171 RR (95%CI): 1.04 (0.82 to 1.32) (N=2, n=344) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: n.a. Directness: ok Imprecision: -1 Lack of methodological details in most of the trials. Low recorded number of adverse events, only 2 trials reported on number of women having adverse events.

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 : 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.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la Cimicifuga et le placebo pour l'**intensité des bouffées de chaleur** chez les femmes en péri- et en postménopause.

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.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la Cimicifuga et le placebo pour la **fréquence quotidienne des sueurs nocturnes** chez les femmes en péri- et en postménopause.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la Cimicifuga et le placebo pour le **score d'évaluation des symptômes de la ménopause** chez les femmes en péri- et en postménopause.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la Cimicifuga et le placebo pour **le nombre d'effets indésirables enregistrés et le nombre de femmes présentant des effets indésirables** chez les femmes en péri- et en postménopause.

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.

Les **données étaient insuffisantes** pour évaluer l'effet de la Cimicifuga, par rapport au placebo, sur les **symptômes vulvovaginaux**.

7.2 Cimicifuga vs HTS pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes en péri- et en postménopause

Black cohosh vs hormone therapy: menopausal symptoms			
Bibliography: Leach 2012(4) (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)			
including Bai 2007(193), Geller 2009(186), Lehmann-Willenbrock 1988(194), Nappi 2005(195), Newton 2006(42), Stoll 1987(191), Wuttke 2003(192)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Daily hot flush frequency	N= 2 n= N.A.	/	Insufficient data
Hot flush intensity	N= 2 n= N.A.	Not pooled <u>In Bai 2007</u> : n=238 MD (95% CI) : 0.07 (-0.10 to 0.24) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok Unclear selection bias, high attrition bias, unclear reporting bias, tibolone as comparator (not general HT), not pooled with a second study due to heterogeneity.
Daily frequency of night sweats	N= 1 n= 112	MD (95% CI): 0.93 (0.47 to 1.39) P < 0.0001 SS in favour of HT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -0.5 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -0.5 High dropout, unclear reporting bias, 1 study, small n participants, comparison to CEE
Vulvovaginal symptoms	N= 2	/	Insufficient data
Menopausal symptom score	N=5 n= 468	SMD (95%CI): 0.32 (0.13 to 0.51) SS in favour of HT	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: Unclear selection bias in 1 study, unclear reporting bias in 5 studies, high attrition bias in 4 studies, inappropriate blinding in 1 study, most of the data with CEE as comparator, high heterogeneity.
Adverse effects	N=4 n=461	<u>Number of recorded events:</u>	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: n.a.

	202/253 (0.80 events/person) vs 304/208 (1.46 events/person)	Directness: -1 Imprecision: -1 Lack of methodological details in most of the trials.
	No Statistic	Low recorded number of adverse events, only 1 small trial reported on n of women having adverse events. Tibolone or CEE as comparator for most of the data.

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/j)

3 études ont comparé la Cimicifuga à l'association d'ECE p.o. (0,625 mg/j) et de médroxyprogestérone p.o. (2,5 mg/j)

1 étude a comparé la Cimicifuga à un ECE p.o. (1,25 mg/j).

1 étude a comparé la Cimicifuga à un ECE p.o. (Oestrofeminal, 0,3 mg, 2 gélules/j).

1 étude a comparé la Cimicifuga à l'association d'œstradiol et d'acétate de nortestostérone p.o.

1 étude a comparé la Cimicifuga à l'œstriol p.o. (1 mg/j).

1 étude a comparé la Cimicifuga à l'administration transdermique d'œstradiol (25 µg/semaine) + dihydrogestérone (10 mg/j) en schéma séquentiel

La plupart des études ont utilisé une association d'œstrogène 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 ECE était majoritairement utilisé en guise de comparateur, car les ECE ne sont pas disponibles en Belgique et qu'il est difficile de comparer les résultats avec d'autres œstrogènes (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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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 : 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.

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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Le nombre d'effets indésirables enregistrés était de 0,80 événement/personne pour la Cimicifuga, contre 1,46 événement/personne pour l'hormonothérapie.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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 Hormonothérapie pour la prévention primaire de maladies chroniques. Résumé et conclusions de la revue de la littérature

8.1 Prévention primaire de maladies chroniques : œstrogène seul vs placebo.

8.1.1 Cancer

8.1.1.1 Cancer du sein

Estrogen only versus placebo: breast cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, EPAT Estrogen-only trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Invasive breast cancer	N=1 n=10739 7.2 years (median)	104 (0.28%) vs. 135 (0.35%); HR, 0.79 (95% CI, 0.61 to 1.02); p=0.07 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up			
Invasive breast cancer	N=1 n=7645 6.6 years (median)	HR, 0.80 (95% CI, 0.58 to 1.11); p=0.19 NS	
Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=7645 10.8 years (median) postintervention	18 (0.037% annualized) vs. 32 (0.065% annualized); HR, 0.57 (95% CI, 0.32 to 1.02); p=0.06 NS	
Invasive breast cancer	N=1 n=9939 13.0 years (median)	168 (0.28% annualized) vs. 216 (0.35% annualized); HR, 0.79 (95% CI, 0.65 to 0.97); p=0.02 SS	
Cumulative follow-up	N=1 n=9939 20.7 years (median)	238 (0.30%) vs. 296 (0.37%); HR, 0.78 (95% CI, 0.65 to 0.93); p=0.005 SS	
Breast cancer mortality	N=1 n=7645 7.2 years (median)	4 (0.010% annualized) vs. 9 (0.023%); HR, 0.45 (95% CI, 0.14 to 1.46); p=0.17 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Intervention follow-up			

Breast cancer mortality	N=1 n=9939 17.7 years (median)	22 (0.025% annualized) vs. 41 (0.046% annualized); HR, 0.55 (95% CI, 0.33 to 0.92); p=0.02 SS
	N=1 n=9939 20.7 years (median)	30 (0.031%) vs. 46 (0.046%); HR, 0.60 (95% CI, 0.37 to 0.97); p=0.04 SS

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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. Nous ne présentons 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 \(rapport complet\)](#). Toutes les conclusions que nous présentons ici reposent sur l'étude WHI.

Cancer du sein invasif

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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).

L'ECE 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 l'ECE 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 : 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.

L'ECE 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**.

8.1.1.2 Cancer colorectal

Estrogen only versus placebo: colorectal cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, Multiethnic Cohort Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Colorectal cancer Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	65 (1.22%) vs. 58 (1.07%); HR, 1.15 (95% CI, 0.81 to 1.64); p=0.44 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=NR NR Cohort study	Currently use estrogen only: 214 vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.77 (95% CI, 0.66 to 0.89) SS	
Colorectal cancer Cumulative follow- up	N=1 n=10739 13 years (median)	HR, 1.13 (95% CI, 0.85 to 1.51); p=0.39 NS	
	N=1 n=85734 16 years Cohort study	Ever used estrogen only: 547 (1.2% calculated) vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.85 (95% CI, 0.76 to 0.94) SS	
Colorectal cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	16 (0.041% annualized) vs. 17 (0.043%); HR, 0.98 (95% CI, 0.50 to 1.95); p=0.96 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Colorectal cancer mortality Cumulative follow- up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	47 (0.054% annualized) vs. 40 (0.045%); HR, 1.21 (95% CI, 0.79 to 1.84); p=0.38 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 l'ECE 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 : 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.

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'œstrogène seul et l'incidence de cancer colorectal chez 85 734 femmes ménopausées. Le type d'œstrogène 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'œstrogène seul a été associée à un risque moins élevé de cancer colorectal.

8.1.1.3 Cancer du col de l'utérus

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an et de vastes études de cohortes ayant comparé un œstrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour le cancer du col de l'utérus. Les auteurs n'ont trouvé aucune étude.

8.1.1.4 Cancer de l'endomètre

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 œstrogénique non compensé.

8.1.1.5 Cancer de l'ovaire

Estrogen only versus placebo: ovarian cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (Black Women's Health Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ovarian cancer	N=1 n=7166 18 years	17 (0.7% calculated) vs. 61 (1.3% calculated) HR, 1.66 (95% CI, 0.90 to 3.07) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: ok. Observational data Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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'œstrogène 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'œstrogène.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.1.1.6 Cancer du poumon

Estrogen only versus placebo: lung cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Lung cancer Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	62 (0.16% annualized) vs. 61 (0.16% annualized); HR, 1.05 (95% CI, 0.74 to 1.49); p=0.79 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Lung cancer Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=9666 6.6 years (median) postintervention	47 (0.20% annualized) vs. 53 (0.22% annualized); HR, 0.90 (95% CI, 0.61 to 1.34); p=0.61 NS	
lung cancer Cumulative follow- up	N=1 n=10739 13.0 years (median)	109 (0.18% annualized) vs. 114 (0.18% annualized); HR, 0.98 (95% CI, 0.75 to 1.27); p=0.87 NS	
Lung cancer mortality Intervention and partial postintervention follow-up	N=1 n=NR 7.9 years (mean)	34 (0.08% annualized) vs. 33 (0.08% annualized); HR, 1.07 (95% CI, 0.66 to 1.72); p=0.79 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 l'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour l'**incidence de cancer du poumon** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian 6,6 ans).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour l'**incidence de cancer du poumon** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 13,0 ans.

8.1.1.7 Lymphome non hodgkinien

Estrogen only versus placebo: Non-Hodgkin's lymphoma			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Non-Hodgkin's lymphoma Intervention follow-up	N=1 n=10685 7.2 years (median)	HR, 0.89 (95% CI, 0.56 to 1.42) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Short study duration for rare cancer Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Non-Hodgkin's lymphoma Cumulative follow-up	N=1 n=10685 12.9 years (median)	80 (0.117% annualized) vs. 80 (0.115% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.74 to 1.39) NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 l'ECE 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 : 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour l'**incidence de lymphome non hodgkinien** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 12,9 ans.

8.1.1.8 Mortalité totale par cancer

Estrogen only versus placebo: total cancer mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	126 (0.33% annualized) vs. 136 (0.34% annualized); HR, 0.96 (95% CI, 0.75 to 1.22); p=0.72) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Non-Hodgkin's lymphoma Cumulative follow-up	N=1 n=10739 12.9 years (median)	424 (0.49% annualized) vs. 439 (0.49% annualized); HR, 0.99 (95% CI, 0.86 to 1.13); p=0.86 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 l'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour la **mortalité totale** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 12,9 ans.

8.1.2 Maladies cardiovasculaires

8.1.2.1 Coronaropathie

Estrogen only versus placebo: coronary heart disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
coronary heart disease (CHD)	N=3 n=11310 2-7.2 years	203/5596 (3.6%) vs 219/5714 (4.0%) RR, 0.95 [95% CI, 0.79 to 1.14] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	CEE vs placebo 201 (annualized 0.53%) vs. 217 (annualized 0.56%); HR, 0.95 (95% CI, 0.79 to 1.16) NS	
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Postintervention	N=1 n=7645 3.9 years (median) postintervention	HR, 0.97 (95% CI, 0.75 to 1.25) NS	
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Cumulative follow-up	N=1 n=10739 13.0 years (median)	363 (0.60% annualized) vs. 393 (0.63% annualized); HR, 0.94 (95% CI, 0.82 to 1.09); p=0.43 NS	
	N=1 n=10739 19.4 years (median)	521 (9.8% calculated) vs. 550 (10.1%); HR, 0.97 (95% CI, 0.86 to 1.09); p=NR NS	
All cardiovascular events Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years	877 (2.51% annualized) vs. 813 (2.24%); HR, 1.11 (95% CI, 1.01 to 1.22); p=0.03 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 \(rapport complet\)](#).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour le **risque global de coronaropathie** chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un suivi **cumulé** médian allant jusqu'à 19,4 ans.

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.1.2.2 Thromboembolie veineuse

Estrogen only versus placebo: venous thromboembolism			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	111 (2.1% calculated) vs. 86 (1.6%); HR, 1.32 (95% CI, 1.00 to 1.76); p=NR SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Venous thromboembolism Cumulative follow-up	N=1 n=9939 19.4 years (median)	270 (5.1% calculated) vs. 288 (5.3% calculated); HR, 0.97 (95% CI, 0.82 to 1.14); p=NR NS	
Deep vein thrombosis Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	85 (1.6%) vs. 59 (1.0%); HR, 1.48 (95% CI, 1.06 to 2.07); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Deep vein thrombosis Postintervention	N=1 n=7645 3.9 years postintervention	HR, 0.63 (95% CI, 0.41 to 0.98); p=0.003 SS	
Deep vein thrombosis Cumulative follow-up	N=1 n=9939 13.0 years	135 (0.22% annualized) vs. 133 (0.21%); HR, 1.05 (95% CI, 0.82 to 1.33); p=0.71 NS	
Pulmonary embolism Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	107 (0.17% annualized) vs. 96 (0.15%); HR, 1.15 (95% CI, 0.87 to 1.51); p=0.34 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Pulmonary embolism Cumulative follow-up	N=1 n=9939 13.0 years (median)	52 (0.14% annualized) vs. 39 (0.10%); HR, 1.35 (95% CI, 0.89 to 2.05); p=0.15 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 \(rapport complet\)](#).

Thromboembolie veineuse

L'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Dans la phase **post-intervention**, l'ECE 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 l'ECE 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 l'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour l'**embolie pulmonaire** chez des femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 13,0 ans.

8.1.2.3 Accident vasculaire cérébral (AVC)

Estrogen only versus placebo: stroke			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	169 (3.2% calculated) vs. 129 (2.4%); HR, 1.35 (95% CI, 1.07 to 1.70); p=0.01 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Postintervention	N=1 n=7645 3.9 years postintervention	66 (0.36% annualized) vs. 77 (0.41%); HR, 0.89 (95% CI, 0.64 to 1.24); p=NR NS	
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Cumulative follow-up	N=1 n=10739 19.4 years (median)	399 (7.5% calculated) vs. 392 (7.2%); HR, 1.06 (95% CI, 0.92 to 1.22); p=NR NS	
Stroke mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	23 (0.060%) vs. 24 (0.060%); HR, 1.00 (95% CI, 0.57 to 1.78); p=0.99 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Stroke mortality Cumulative follow-up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	126 (0.14%) vs. 132 (0.15%); HR, 0.98 (95% CI, 0.77 to 1.26); p=0.89 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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. Nous présentons 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 \(rapport complet\)](#).

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Dans la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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'ECE 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 l'ECE 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 : 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour le critère d'évaluation '**mortalité par AVC**' chez des femmes ménopausées, tel que mesuré après un suivi **cumulé** de 17,7 ans.

8.1.2.4 Maladie artérielle périphérique

Estrogen only versus placebo: peripheral arterial disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Peripheral arterial disease	N=1 n=10739 7.2 years	82/5310 vs. 62/5429; HR, 1.35 (95% CI, 0.97 to 1.88)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up		NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 l'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.1.3 Cognition et démence

8.1.3.1 Incidence de démence et de trouble cognitif léger

Estrogen only versus placebo: dementia and mild cognitive impairment			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen-only trial; WHISCA Estrogen-only trial; WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Probable dementia Intervention follow-up	N=1 n=2947 5.2 years	28 (1.9%) vs. 19 (1.3%); cumulative HR, 1.49 (95% CI, 0.83 to 2.66); p=0.18 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=886 2.7 years	4 (0.9%) vs. 2 (0.4%); calculated RR, 2.08 (95% CI, 0.38 to 11.31); p=0.40 NS	
Mild cognitive impairment Intervention follow-up	N=1 n=2947 5.2 years	76 (5.2%) vs. 58 (3.9%); cumulative HR, 1.34 (95% CI, 0.95 to 1.89); NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=886 2.7 years	18 (4.1%) vs. 15 (3.3%); calculated RR, 1.25 (95% CI, 0.64 to 2.45); p=0.52 NS	
Probable dementia or Mild cognitive impairment Intervention follow-up	N=1 n=2947 5.2 years	93 (6.4%) vs. 69 (4.7%); cumulative HR, 1.38 (95% CI, 1.01 to 1.89); p=0.04 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Alzheimer's disease or other dementia mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	5 (0.013% annualized) vs. 6 (0.015%); HR, 0.90 (95% CI, 0.27 to 2.95); p=0.86 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Alzheimer's disease or other dementia mortality Postintervention	N=1 n=NR 10.8 years postintervention	122 (0.25% annualized) vs. 169 (0.34%); HR, 0.73 (95% CI, 0.58 to 0.92); p=0.008 SS	

Alzheimer's disease or other dementia mortality	N=1 n=10739 17.7 years (median)	278 (0.46% annualized) vs. 253 (0.41%); 127 (0.15% annualized) vs. 175 (0.20%); HR, 0.74 (95% CI, 0.59 to 0.94); p=0.01 SS
Cumulative follow-up		

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 WISCA, 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'œstrogène équin conjugué (ECE) et le placebo pour la démence probable chez des femmes ménopausées, telle que mesurée à la fin de la phase d'intervention.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Trouble cognitif léger

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Démence probable ou trouble cognitif léger

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Mortalité liée à la démence

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 : 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.

Dans la phase **post-intervention**, l'ECE 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.

L'ECE 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.

8.1.3.2 Fonction cognitive globale

Estrogen versus placebo: global cognitive function			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen-only trial; WHISCA Estrogen-only trial; WHIMSY Estrogen-only trial; ULTRA Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global cognitive functioning At the end of intervention	N=1 n=2947 5.4 years (mean)	Mean difference in change from baseline, -0.26 (95% CI, -0.52 to 0.00); p=0.04 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision:
	N=1 n=1213 3.6 years	Mean decrement -0.092 (SE, 0.039); p=0.02 SS	
Global cognitive functioning Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=1213 2.4 years (mean) postintervention	Mean decrement -0.081 (SE, 0.047); p=0.09 NS	
	N=1 n=1326 7.2 years postintervention	37.67 (SE, 0.26) vs. 37.28 (SE, 0.27); p=NR NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 \(rapport complet\)](#).

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Dans la phase post-intervention, il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour la fonction cognitive globale chez des femmes ménopausées.

8.1.3.3 *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 \(rapport complet\)](#). 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.

8.1.4 Fractures

Estrogen only versus placebo: Fractures			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures - Total	N=1 n=10739	544 (1.53% annualized) vs. 767 (2.14% annualized);	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	7.2 years	HR, 0.72 (95% CI, 0.64 to 0.80); p<0.001 SS	
	N=1 n=205	Calculated RR, 0.42 (95% CI, 0.17 to 1.04); p=0.06	
	3.2 years	NS	
Fractures - Total	N=1 n=9666	321 (3.11% annualized) vs. 378 (3.69% annualized);	
Postintervention (after stopping treatment)	4.3 years (mean) postintervention	HR, 0.85 (95% CI, 0.73 to 0.98); p=0.03 SS	
Fractures – Hip	N=1 n=10739	48 (0.13% annualized) vs. 74 (0.19% annualized);	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	7.2 years	HR, 0.67 (95% CI, 0.46 to 0.96); p=0.03 SS	
Fractures – Hip	N=1 n=9666	66 (0.36% annualized) vs. 53 (0.28% annualized);	
Postintervention (after stopping treatment)	3.9 years postintervention	HR, 1.27 (95% CI, 0.88 to 1.82); p=NR NS	
Fractures – Hip	N=1 n=7645	208 (3.9% calculated) vs. 229 (4.2% calculated);	
Cumulative follow-up	19.4 years	HR, 0.92 (95% CI, 0.76 to 1.11); p=NR NS	
Fractures - Vertebral	N=1 n=205	44 (0.12% annualized) vs. 70 (0.18% annualized);	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	3.2 years	HR, 0.64 (95% CI, 0.44 to 0.93); p=0.02 SS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 \(rapport complet\)](#).

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'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'ECE 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

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 l'ECE 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

L'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.1.5 Diabète

Estrogen only versus placebo: diabetes			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes Intervention follow-up	N=1 n=9917 7.2 years (median)	449 (1.34% annualized) vs. 527 (1.55% annualized); HR, 0.86 (95% CI, 0.76 to 0.98); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Diabetes is self-reported Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Diabetes Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=NR 6.6 years (median) Postintervention	323 (1.64% annualized) vs. 306 (1.54% annualized); HR, 1.07 (95% CI, 0.92 to 1.25); p=0.39 NS	
Diabetes cumulative follow- up	N=1 n=9917 13.0 years (median)	772 (1.45% annualized) vs. 833 (1.55% annualized); HR, 0.94 (95% CI, 0.85 to 1.04); p=0.22 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Pendant la phase post-intervention, il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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.

8.1.6 Maladies de la vésicule biliaire

Estrogen only versus placebo: Gallbladder disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global gallbladder disease Intervention follow-up	N=1 n=8376 7.1 years (mean)	461 (1.64% annualized) vs. 312 (1.06% annualized); HR, 1.55 (95% CI, 1.34 to 1.79); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok gallbladder disease is self-reported Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Gallbladder disease Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=8376 6.6 years (median) Postintervention	57 (1.65% annualized) vs. 61 (1.66% annualized); HR, 0.98 (95% CI, 0.68 to 1.41); p=0.92 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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. Nous ne présentons 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 \(rapport complet\)](#).

L'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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**.

8.1.7 Incontinence urinaire

Estrogen only versus placebo: urinary incontinence			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; ULTRA)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weekly total urinary incontinence Intervention follow-up	N=1 n=6767 1 year	773 (22.6% annualized) vs. 499 (14.0% annualized); HR, 1.61 (95% CI, 1.46 to 1.79); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Urinary incontinence is self-reported Consistency: ok Smaller ULTRA trial: NS Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=239 2 years	39.0% vs. 36.8%; OR, 1.2 (95% CI, 0.7 to 2.2); p=0.74 NS	
Weekly total urinary incontinence Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=5644 6.6 years (median) postintervention	HR, 1.24 (95% CI, 1.13 to 1.35); p<0.001 SS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène en monothérapie à un placebo chez des femmes ménopausées pour l'incontinence urinaire. Les auteurs ont trouvé 2 RCT (WHI, ULTRA). Nous présentons les résultats pour le critère d'évaluation 'incontinence urinaire totale hebdomadaire'. Les deux 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 \(rapport complet\)](#).

L'œstrogène conjugué équin (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'ECE 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**.

8.1.8 Qualité de vie

Estrogen only versus placebo: quality of life			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Quality of life Intervention follow-up	N=1 n=10739	Physical functioning: NS Physical role: NS Bodily pain: NS General health: NS Vitality: NS Mental health: NS <hr/> Social functioning: SS 85.8 vs. 86.9; p=0.01 Emotional role: SS 81.0 vs. 82.2; p=0.04	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 œstrogène seul.

Dans l'ensemble, il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.1.9 Asthme

Estrogen only versus control: Asthma			
Bibliography: Shah 2021(196)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Asthma	N=1 n=353173 17 years	Previous users vs non-users Adjusted HR 0.89 (95% CI: 0.84-0.95) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 No consistent results with other studies not included in this report. Directness: -1 Type of HT not specified. Possibly mostly CEE? Imprecision: ok +1 for dose-response association between duration of HT use and onset of asthma
		Current users vs non-users Adjusted HR 0.80 (95% CI : 0.73-0.87) SS	

La revue de l'AHRQ de Garthlehner 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. Nous avons inclus l'une des études ici et exclu l'autre dans notre 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). 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'œstrogènes 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 : 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.

8.1.10 BPCO

Estrogen only versus placebo: COPD			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
COPD incidence	No eligible studies		Insufficient data
COPD mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	6 (0.016% annualized) vs. 8 (0.020% annualized); HR, 0.76 (95% CI, 0.26 to 2.20); p=0.62 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
COPD mortality Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=NR 10.8 years (median) Postintervention	77 (0.16% annualized) vs. 71 (0.14% annualized); HR, 1.09 (95% CI, 0.79 to 1.51); p=0.60 NS	
COPD mortality cumulative follow- up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	83 (0.095% annualized) vs. 79 (0.088% annualized); HR, 1.07 (95% CI, 0.78 to 1.45); p=0.68 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 l'ECE 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 : 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 pendant la phase de **post-intervention** (suivi médian de 10,8 ans).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 après un suivi **cumulé** médian de 17,7 ans.

8.1.11 Mortalité toutes causes confondues

Estrogen only versus placebo: all-cause mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; ELITE-Cog; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality Intervention follow-up	N=3 n=11587 2 - 7.2 years	RR, 1.04 [95% CI, 0.89 to 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
All-cause mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	300 (5.6%) vs. 297 (5.5%); HR, 1.04 (95% CI, 0.89 to 1.22); p=NR NS	
All-cause mortality Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=7645 3.9 years (mean)	277 (1.47% annualized) vs. 284 (1.48% annualized); HR, 1.00 (95% CI, 0.84 to 1.18); p=NR NS	
	N=1 n=7645 10.8 years (median)	1,204 (2.48% annualized) vs. 1,331 (2.69%); HR, 0.92 (95% CI, 0.85 to 0.99); p=0.03 NS	
All-cause mortality Cumulative follow- up	N=1 n=9939 10.7 years (mean)	577 (1.02% annualized) vs. 581 (1.00% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.91 to 1.15); p=NR NS	
	N=1 n=9939 13.0 years (median)	704 (1.14% annualized) vs. 725 (1.14% annualized); HR, 0.99 (95% CI, 0.90 to 1.10); p=0.92 NS	
	N=1 n=9939 17.7 years (median)	1,505 (1.73% annualized) vs. 1,630 (1.83% annualized); HR, 0.94 (95% CI, 0.88 to 1.01); p=0.11 NS	
	N=1 n=9939 19.4 years (median)	1,899 (35.8% calculated) vs. 2,004 (36.9% calculated); HR, 0.97 (95% CI, 0.91 to 1.03); p=NR NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'œstrogène équin conjugué (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE et le placebo pour 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.

8.2 Prévention primaire de maladies chroniques : œstrogène + progestine vs placebo.

8.2.1 Cancer

8.2.1.1 Cancer du sein

Estrogen + Progestin vs placebo: breast cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (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)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Invasive breast cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	206 (0.43% annualized) vs. 155 (0.35% annualized); HR, 1.24 (95% CI, 1.01 to 1.53); p=0.04 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Invasive breast cancer Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=12788 2.4 years (median)	HR, 1.27 (95% CI, 0.91 to 1.78) NS	
	N=1 n=12788 8.2 years (median)	228 (0.43% annualized) vs. 168 (0.33% annualized); HR, 1.32 (95% CI, 1.08 vs. 1.61); p=0.007 SS	
Invasive breast cancer Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	574 (6.7% calculated) vs. 432 (5.3% calculated); HR, 1.28 (95% CI, 1.13 to 1.45); p=NR SS	
Breast cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	5 (0.010% annualized) vs. 4 (0.009%); HR, 1.08 (95% CI, 0.29 to 4.03); p=0.91 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Breast cancer mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 20.3 years (median)	71 (0.045%) vs. 53 (0.035%); HR, 1.35 (95% CI, 0.94 to 1.95); p=0.11 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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). Nous ne présentons 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 \(rapport complet\)](#). Seule l'étude WHI a fait état de la mortalité par cancer du sein.

Cancer du sein invasif

L'association œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 ECE+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 ECE+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 : 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour la mortalité par cancer du sein chez les femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi **cumulé** de 20,3 ans.

8.2.1.2 Cancer colorectal

Estrogen + Progestin vs placebo: colorectal cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial, EMS Estrogen plus progestin trial, Multiethnic Cohort Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Colorectal cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	50 (0.59%) vs. 75 (0.93%); HR, 0.62 (95% CI, 0.43 to 0.89); p=0.009 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=NR NR Cohort study	Currently use estrogen plus progestin: 214 vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.72 (95% CI, 0.62 to 0.84) SS	
Colorectal cancer Postintervention follow-up	N=1 n=15747 8.2 years (median) postintervention	HR, 0.97 (95% CI, 0.70 to 1.33); p=0.83 NS	
Colorectal cancer Cumulative follow- up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	HR, 0.80 (95% CI, 0.63 to 1.01); p=0.06 NS	
	N=1 n=85734 16 years Cohort study	Ever used estrogen plus progestin: 405 vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.76 (95% CI, 0.68 to 0.86) SS	
Colorectal cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	11 (0.022% annualized) vs. 12 (0.026%); HR, 0.87 (95% CI, 0.38 to 1.98); p=0.74 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Colorectal cancer mortality Cumulative follow- up	N=1 n=16608 17.7 years (median)	53 (0.037% annualized) vs. 50 (0.037%); HR, 1.01 (95% CI, 0.69 to 1.49); p=0.96 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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. Nous ne présentons 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 \(rapport complet\)](#).

L'association ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'ECE 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 : 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.

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 œstrogène + progestine et l'incidence de cancer colorectal chez 85 734 femmes ménopausées. Le type d'œstrogène 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 œstrogène + progestine a été associée à un **risque moins élevé** de cancer colorectal.

8.2.1.3 Cancer du col de l'utérus

Estrogen + Progestin vs placebo: cervical cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cervical cancer	N=1 n=16608	8 (0.09%) vs. 5 (0.06%); HR, 1.44 (95% CI, 0.47 to	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Intervention follow-up	5.6 years (median)	4.42) NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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.

8.2.1.4 Cancer de l'endomètre

Estrogen + Progestin vs placebo: endometrial cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, Danish Sex Hormone Register Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endometrial cancer	N=1 n=16608 5.6 years (median)	27 (0.32%) vs. 30 (0.37%); HR, 0.83 (95% CI, 0.49 to 1.40); p=0.49	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Short study duration for a rare cancer Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=2763 4.1 years (mean)	2 (0.14%) vs. 5 (0.36%); HR, 0.39 (95% CI, 0.08 to 2.02); p=0.26 NS	
Endometrial cancer	N=1 n=15747 8.2 years (median) postintervention	41 (0.08% annualized) vs. 65 (0.13% annualized); HR, 0.59 (95% CI, 0.40 to 0.88); p=0.008 SS	

Endometrial cancer	N=1 n=16608 13.2 years (median)	66 (0.06% annualized) vs. 95 (0.10% annualized); HR, 0.65 (95% CI, 0.48 to 0.89); p=0.007
		SS
Cumulative follow-up	N=1 n=2763 6.8 years (mean)	HR, 0.25 (95% CI, 0.05 to 1.18); p=0.08 NS

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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 : 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.

Pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans), l'association ECE+AMP a induit un **risque moins élevé de cancer de l'endomètre** que le placebo dans l'étude WHI.

L'association ECE+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 œstrogène + progestine avaient un **risque plus élevé** de cancer de l'endomètre. Une stratification par schéma de traitement a toutefois révélé que l'association œstrogène + progestine 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.

8.2.1.5 Cancer de l'ovaire

Estrogen + Progestin vs placebo: ovarian cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, Black Women's Health Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ovarian cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	24 (0.28%) vs.16 (0.20%); HR, 1.41 (95% CI, 0.75 to 2.66); p=0.28 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Short study duration for a rare cancer Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Ovarian cancer Postintervention	N=1 n=15747 8.2 years (median) Postintervention	HR, 1.24 (95% CI, 0.83 to 1.87); p=0.30 NS	
Ovarian cancer Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	HR, 1.24 (95% CI, 0.83 to 1.87); p=0.30 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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 : 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour **l'incidence de cancer de l'ovaire** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour **l'incidence de cancer de l'ovaire** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, 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 œstrogène + progestine 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.

8.2.1.6 Cancer du poumon

Estrogen + Progestin vs placebo: lung cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Lung cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	78 (0.92%) vs. 70 (0.86%); HR, 1.05 (95% CI, 0.76 to 1.45); p=0.78 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Lung Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=15747 5.6 years (median) postintervention	120 (0.22% annualized) vs. 101 (0.19% annualized); HR, 1.13 (95% CI, 0.86 to 1.47); p=0.38 NS	
Lung cancer Cumulative follow- up	N=1 n=16608 14 years (median)	219 (0.19% annualized) vs. 184 (0.17% annualized); HR, 1.12 (95% CI, 0.92 to 1.37); p=0.24 NS	
Lung cancer mortality Cumulative follow- up	N=1 n=16608 14 years (median)	153 (0.13% annualized) vs. 132 (0.12% annualized); HR, 1.09 (95% CI, 0.87 to 1.38); p=0.45 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour **l'incidence de cancer du poumon** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans).

Il n’y a eu **aucune différence** entre l’association ECE+AMP et le placebo pour **l’incidence de cancer du poumon** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, 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 ECE+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.

8.2.1.7 Lymphome non hodgkinien

Estrogen + Progestin vs placebo: non-Hodgkin’s lymphoma			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Non-Hodgkin’s lymphoma Intervention follow-up	N=1 n=16544 5.6 years (median)	HR, 0.81 (95% CI, 0.51 to 1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Non-Hodgkin’s lymphoma Cumulative follow-up	N=1 n=16544 13.5 years (median)	113 (0.099% annualized) vs. 110 (0.101% annualized); HR, 0.98 (95% CI, 0.76 to 1.28) NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d’une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l’effet en contexte réel.

Il n’y a eu **aucune différence** entre l’association ECE+AMP et le placebo pour **l’incidence de lymphome non hodgkinien** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi cumulé médian de 13,5 ans.

8.2.1.8 Mortalité totale par cancer

Estrogen + Progestin vs placebo: total cancer mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	133 (0.27% annualized) vs. 111 (0.24% annualized); HR, 1.10 (95% CI, 0.86 to 1.42); p=0.44 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Total cancer mortality Postintervention	N=1 n=16608 12.5 years postintervention	573 (0.62% annualized) vs. 527 (0.59% annualized); HR, 1.05 (95% CI, 0.93 to 1.18); p=0.43 NS	
Total cancer mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 17.7 years (median)	706 (0.50% annualized) vs. 638 (0.47% annualized); HR, 1.06 (95% CI, 0.95 to 1.18); p=0.31 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+AMP 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour **la mortalité totale par cancer** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 12,5 ans).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour **la mortalité totale par cancer** chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 17,7 ans.

8.2.2 Maladies cardiovasculaires

8.2.2.1 Coronaropathie

Estrogen + Progestin versus placebo: coronary heart disease and all cardiovascular events			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
coronary heart disease (CHD) 2 to 5.6 years; mean 4 years	N=3 n=18085 4 years	2.8% vs 2.6% RR, 1.12 [95% CI, 0.94 to 1.33] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	196 (0.41% annualized) vs. 159 (0.35% annualized); HR, 1.18 (95% CI, 0.95 to 1.45) NS	
Overall CHD Postintervention	N=1 n=16608 2.4 years (median) postintervention	HR, 1.04 (95% CI, 0.89 to 1.21) NS	
Overall CHD Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	710 (8.3% calculated) vs. 652 (8.0%); HR, 1.05 (95% CI, 0.95 to 1.17); p=NR NS	
All cardiovascular events Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	786 (1.7% annualized) vs. 663 (1.52%); HR, 1.13 (95% CI, 1.02 to 1.25); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
All cardiovascular events Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13 years (median)	1,606 (1.7% annualized) vs. 1,446 (1.6% annualized); HR, 1.08 (95% CI, 1.00 to 1.15); p=0.05 SS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 \(rapport complet\)](#).

Coronaropathie

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour la coronaropathie chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée pendant la phase **post-intervention** (suivi médian de 2,4 ans).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour la coronaropathie chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, telle que mesurée après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 19,4 ans.

Tout événement cardiovasculaire

L'ECE+AMP 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'ECE+AMP a induit un **risque plus élevé** de « tout événement cardiovasculaire » que le placebo chez des femmes ménopausées généralement en bonne santé, tel que mesuré après un suivi **cumulé** de 13,0 ans.

8.2.2.2 Thromboembolie veineuse

Estrogen plus progestin versus placebo: venous thromboembolism			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, HERS)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	167 (1.96% calculated) vs. 76 (0.94%); HR, 2.06 (95% CI, 1.57 to 2.70) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=2763 4.1 years (mean)	34 (2.5% calculated) vs. 13 (0.9% calculated); HR, 2.66 (95% CI, 1.41 to 5.04); p=0.003 SS	
Venous thromboembolism Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	416 (4.9% calculated) vs. 348 (4.3%); HR, 1.14 (95% CI, 0.99 to 1.31); p=NR NS	
	N=1 n=2763 6.8 years (mean)	49 (4.2% calculated) vs. 24 (1.7% calculated); HR, 2.06 (95% CI, 1.26 to 3.36); p=NR SS	
Deep vein thrombosis Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	122 (1.4% calculated) vs. 61 (0.8%); HR, 1.87 (95% CI, 1.37 to 2.54); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Deep vein thrombosis Postintervention follow-up	N=1 n=15730 2.4 years postintervention	HR, 1.07 (95% CI, 0.66 to 1.75) NS	
Deep vein thrombosis Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	212 (0.21% annualized) vs. 162 (0.17%); HR, 1.24 (95% CI, 1.01 to 1.53); p=0.04 SS	
Pulmonary embolism	N=1 n=10739 5.6 years (median)	87 (1.0% calculated) vs. 41 (0.5%); HR, 1.98 (95% CI, 1.36 to 2.87); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

Pulmonary embolism	N=1 n=15730	HR, 1.07 (95% CI, 0.62 to 1.86)
Postintervention follow-up	2.4 years (mean) postintervention	NS
Pulmonary embolism	N=1 n=9939	172 (0.17% annualized) vs. 128 (0.13%);
Cumulative follow-up	13.0 years (median)	HR, 1.26 (95% CI, 1.00 to 1.59); p=0.05
		SS

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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. Nous présentons 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 \(rapport complet\)](#).

Thromboembolie veineuse

L'association ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 ECE+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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 ECE+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.

8.2.2.3 Accident vasculaire cérébral (AVC)

Estrogen plus progestin versus placebo: stroke			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Intervention follow-up: Median 5.6 years	N=1 n=16608 5.6 years	159 (1.9% calculated) vs. 109 (1.3%); HR, 1.37 (95% CI, 1.07 to 1.76); p=0.01(197) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Postintervention	N=1 n=15730 3.9 years postintervention	217 (0.40% annualized) vs. 202 (0.39%); HR, 1.04 (95% CI, 0.86 to 1.26); p=0.67 NS	
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke)	N=1 n=16608 13.2 years (median)	376 (0.37% annualized) vs. 311 (0.32%); HR, 1.16 (95% CI, 1.00 to 1.35); p=0.06 NS	

Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	579 (6.8% calculated) vs. 492 (6.1%); HR, 1.13 (95% CI, 1.00 to 1.27); p=NR SS	
Stroke mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	27 (0.055% annualized) vs. 16 (0.035%); HR, 1.58 (95% CI, 0.85 to 2.94); p=0.14 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 12.5 years (median)	161 (0.17%) vs. 145 (0.16%); HR, 1.08 (95% CI, 0.86 to 1.35); p=0.52 NS	
	N=1 n=16608 17.7 years (median)	188 (0.13% annualized) vs. 161 (0.12%); HR, 1.12 (95% CI, 0.91 to 1.38); p=0.29 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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. Nous présentons 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 \(rapport complet\)](#).

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'association ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Pendant la phase **post-intervention**, il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 ECE+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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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.

8.2.2.4 Maladie artérielle périphérique

Estrogen plus progestin versus placebo: peripheral arterial disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Peripheral arterial disease	N=1 n=16608 5.6 years (median)	48 vs. 50; HR, 0.89 (95% CI, 0.60 to 1.32); p=0.57	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up		NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.2.3 Cognition et démence

8.2.3.1 Incidence de démence et de trouble cognitif léger

Estrogen + Progestin versus placebo: dementia and mild cognitive impairment			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Probable dementia Intervention follow-up	N=1 n=4532 ~4 years	40 (1.8%) vs. 21 (0.9%); cumulative HR, 2.05 (95% CI, 1.21 to 3.48); p=0.01 SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1416 1.4 years (in WISCA after 3 years in WHI)	5 (0.7%) vs. 6 (0.8%); calculated RR, 0.88 (95% CI, 0.27 to 2.86); p=0.83 NS	
Mild cognitive impairment Intervention follow-up	N=1 n=4532 ~4 years	56 (2.5%) vs. 55 (2.4%); cumulative HR, 1.07 (95% CI, 0.74 to 1.55); p=0.72 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1416 1.4 years (in WISCA after 3 years in WHI)	6 (0.9%) vs. 13 (1.8%); calculated RR, 0.49 (95% CI, 0.19 to 1.27); p=0.14 NS	
Probable dementia or Mild cognitive impairment Intervention follow-up	N=1 n=2947 5.2 years	85 (3.8%) vs. 66 (2.9%); cumulative HR, 1.37 (95% CI, 0.99 to 1.89) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Alzheimer's disease or other dementia mortality Intervention follow-up: Median 5.6 years	N=1 n=16608 5.6 years	CEE+MPA vs placebo 0 (0% annualized) vs. 0 (0%); HR not estimable	Insufficient data
Alzheimer's disease or other	N=1 n=15747 12.5 years	223 (0.24% annualized) vs. 233 (0.26%);	

dementia mortality		HR, 0.94 (95% CI, 0.78 to 1.13); p=0.52 NS
Postintervention follow-up: Median 12.5 years		
Alzheimer's disease or other dementia mortality	N=1 n=12788 17.7 years	223 (0.16% annualized) vs. 233 (0.17%); HR, 0.93 (95% CI, 0.77 to 1.11); p=0.42 NS
Cumulative follow-up: Median 17.7 years		

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 : 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.

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 vs 6).

Trouble cognitif léger

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Démence probable ou trouble cognitif léger

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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 ECE+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.

8.2.3.2 Fonction cognitive globale

Estrogen + Progestin versus placebo: global cognitive function			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (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)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global cognitive functioning Intervention follow-up	N=1 n=4344 5.4 years	Mean difference in change from baseline, -0.18 (95% CI, -0.37 to 0.00); p=0.055 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1328 4.2 years	93.1 (SD, 6.4) vs. 93.4 (SD, 6.4); difference, -0.4 (95% CI, -1.1 to 0.4); p=0.36 NS	
	N=1 n=1213 2 years (during WHISCA and after 3 years in WHI)	Mean decrement in global cognitive function -0.080 (SE, 0.034); p=0.02 SS	
	N=1 n=693	Oral estrogen:	

	4 years	Beta estimate, 1.02×10^{-2} (95% CI, -4.45×10^{-3} to 2.48×10^{-2}); p=0.178 NS
		Transdermal estrogen: Beta estimate, -9.40×10^{-4} (95% CI, -1.57×10^{-2} to 1.38×10^{-2}); p=0.840 NS
	N=1 n=101 4 years	NS
Global cognitive functioning	N=1 n=1326 7.2 years	38.08 (SE, 0.20) vs. 38.26 (SE, 0.21); p=NR NS
Postintervention (after stopping treatment)	postintervention	
	N=1 n=NR 4 years (after 3 years in WHI and 2 years in WHISCA)	-0.059 (SE, 0.032); p=0.06 NS

Scores 3MS ou scores TICS-m.

3MS=Modified Mini-Mental State Examination (mini-examen de l'état mental) ; TICS=Telephone Interview for Cognitive Status (entretien téléphonique d'évaluation du statut cognitif)

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour la fonction cognitive globale chez des femmes ménopausées, telle que mesurée **pendant la phase post-intervention**.

8.2.3.3 *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 \(rapport complet\)](#). 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.

8.2.4 Fractures

Estrogen + Progestin versus placebo: Fractures			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (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)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures During or at the end of intervention period	N=5 n=20499 2-5.6 years	CEE+MPA vs placebo 8.7% vs 10.9%; RR, 0.79 (95% CI, 0.66 to 0.94) SS Heterogeneity: T ² =0.01, I ² =34.24%, H ² =1.52	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Fractures Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (mean)	741 (1.61% annualized) vs. 903 (2.12% annualized); HR, 0.76 (95% CI, 0.69 to 0.83); p<0.001 SS	
Fractures Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=16608 2.4 years postintervention	337 (1.95% annualized) vs. 346 (2.16% annualized); HR, 0.91 (95% CI, 0.78 to 1.06); p=0.06 NS	
Fractures - Hip Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (mean)	53 (0.11% annualized) vs. 75 (0.17% annualized); HR, 0.67 (95% CI, 0.47 to 0.96); p=0.03 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Fractures – Hip Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=15730 2.4 years (mean) postintervention	54 (0.28% annualized) vs. 57 (0.31% annualized); HR, 0.92 (95% CI, 0.64 to 1.34); p=0.20 NS	
	N=1 n=15730 4.2 years (mean) postintervention	50 (0.24% annualized) vs. 56 (0.26% annualized); HR, 0.93 (95% CI, 0.63 to 1.36); p=0.70 NS	
Fractures – Hip	N=1 n=16608	232 (0.23% annualized) vs. 270 (0.28% annualized);	

Cumulative follow-up	13.2 years	HR, 0.81 (95% CI, 0.68 to 0.97); p=0.02 SS
	N=1 n=16608 19.4 years	394 (4.6% calculated) vs. 421 (5.2% calculated); HR, 0.90 (95% CI, 0.78 to 1.03); p=NR NS

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 \(rapport complet\)](#).

Phase d'intervention

L'association œstrogène conjugué équin (ECE) + acétate de médorogestérone (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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'association ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Phase post-intervention (total de fractures et fractures de la hanche)

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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 ECE+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 ECE+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**.

8.2.5 Diabète

Estrogen plus progestin versus placebo: diabetes			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, HERS Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes	N=1 n=15784 5.6 years (mean)	328 (0.72% annualized) vs. 373 (0.88% annualized); HR, 0.81 (95% CI, 0.70 to 0.94); p=0.005 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=2029 4.1 years (mean)	62 (6.2%) vs. 98 (9.5%); HR, 0.65 (95% CI, 0.48 to 0.89); p=0.006 SS	
Diabetes	N=1 n=NR 8.2 years (median) Postintervention	603 (1.24% annualized) vs. 482 (1.04% annualized); HR, 1.19 (95% CI, 1.05 to 1.34); p=0.005 SS	
Diabetes	N=1 n=9917 13.2 years (median)	931 (0.99% annualized) vs. 855 (0.96% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.93 to 1.12); p=0.66 NS	
Postintervention (after stopping treatment)			
Diabetes			
cumulative follow- up			

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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'hypoglycémiant 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 (≥ 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 hypoglycémiant ; cette analyse a été menée post-hoc et doit être considérée avec prudence.

L'association œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'association ECE+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 ECE+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.

8.2.6 Maladies de la vésicule biliaire

Estrogen + Progestin versus placebo: Gallbladder disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global gallbladder disease Intervention follow-up	N=1 n=14203 5.6 years (mean)	528 (1.31% annualized) vs. 319 (0.84% annualized); HR, 1.57 (95% CI, 1.36 to 1.80); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok gallbladder disease is self- reported Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Gallbladder disease Postintervention follow-up (after stopping treatment)	N=1 n=14203 8.2 years (median) Postintervention	213 (1.27% annualized) vs. 166 (1.01% annualized); HR, 1.24 (95% CI, 1.01 to 1.52); p=0.04 SS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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. Nous ne présentons 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 \(rapport complet\)](#).

L'association œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'association ECE+AMP a induit un **risque plus élevé de maladies de la vésicule biliaire** que le placebo chez des femmes ménopausées, tel que mesuré **pendant la phase post-intervention** (suivi médian de 8,2 ans).

8.2.7 Incontinence urinaire

Estrogen plus progestin versus placebo: urinary incontinence			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weekly total urinary incontinence Intervention follow-up	N=1 n=10073 1 year	1,021 (16.6% annualized) vs. 641 (11.1% annualized); HR, 1.49 (95% CI, 1.36 to 1.63); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Urinary incontinence is self-reported Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1208 4.2 years	382 vs. 302; OR, 1.6 (95% CI, 1.3 to 1.9); p<0.001 SS	
Weekly total urinary incontinence Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n= 8.2 years (median) postintervention	1,221 calculated (23.5%) vs. 990 calculated (20.3%); HR, 1.16 (95% CI, 1.08 to 1.25); p<0.001 SS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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. Nous présentons 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 \(rapport complet\)](#).

L'association œstrogène conjugué équin (ECE)+ 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'association ECE+AMP 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 8,2 ans**.

8.2.8 Qualité de vie

Estrogen plus progestin versus placebo: quality of life			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Quality of life Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 year (mean)	Bodily pain: NS Vitality: NS Mental health: NS Social functioning: NS Emotional role: NS <hr/> Physical functioning: SS 82.6 vs. 81.8; p<0.001 Physical role: SS 77.4 vs. 76.2; p=0.02 bodily pain: SS 77.6 vs. 75.6; p<0.001 General health: SS 76.6 vs. 76.1; p=0.02	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé une association œstrogène + progestine 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 œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 ECE+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 ECE+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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.2.9 Asthme

Estrogen plus progestin versus control: Asthma			
Bibliography: Shah 2021(196)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Asthma	N=1 n=353173 17 years	Previous users vs non-users Adjusted HR 0.82 (95% CI: 0.76-0.88) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 No consistent results with other studies not included in this report. Directness: -1 Type of HT not specified. Possibly mostly CEE? Imprecision: ok +1 for dose-response association between duration of HT use and onset of asthma
		Current users vs non-users Adjusted HR 0.78 (95% CI : 0.70-0.87) SS	

La revue de l'AHRQ de Garthlehner 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. Nous avons inclus l'une des études ici et exclu l'autre dans notre 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). 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'œstrogènes 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 : 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.

8.2.10 BPCO

Estrogen plus progestin versus placebo: COPD			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
COPD incidence	No eligible studies		Insufficient data
COPD mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 5.6 years (median)	1 (0.002% annualized) vs. 8 (0.017% annualized); HR, 0.12 (95% CI, 0.01 to 0.93); p=0.01 SS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 Very few events Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
COPD mortality Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=NR 12.5 years (median) Postintervention	107 (0.12% annualized) vs. 92 (0.10% annualized); HR, 1.13 (95% CI, 0.85 to 1.49); p=0.41 NS	
COPD mortality cumulative follow- up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	108 (0.076% annualized) vs. 100 (0.074% annualized); HR, 1.03 (95% CI, 0.79 to 1.36); p=0.81 NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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 œstrogène conjugué équin (ECE) + 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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+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).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour la **mortalité par BPCO** chez des femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans, telle que mesurée après un suivi **cumulé** médian de 17,7 ans.

8.2.11 Mortalité toutes causes confondues

Estrogen plus progestin versus placebo: all-cause mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI, HERS, ERA)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality Intervention follow-up	N=3 n=19580 3.2 - 5.6 years	RR, 1.01 [95% CI, 0.88 to 1.16] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
All-cause mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (mean)	250 (2.9% calculated) vs. 239 (2.9% calculated); HR, 0.97 (95% CI, 0.81 to 1.16) NS	
All-cause mortality Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=12788 2.4 years (mean)	233 (1.20% annualized) vs. 196 (1.06% annualized); HR, 1.15 (95% CI, 0.95 to 1.39); p=0.27 NS	
	N=1 n=12788 8.2 years (median)	761 (1.39% annualized) vs. 728 (1.39% annualized); HR, 1.01 (95% CI, 0.91 to 1.11); p=0.90 NS	
All-cause mortality Cumulative follow- up	N=1 n=16608 12.5 years (mean)	1,994 (2.15% annualized) vs. 1,872 (2.11% annualized); HR, 1.04 (95% CI, 0.97 to 1.10); p=0.28 NS	
	N=1 n=16608 13.2 years (median)	1,011 (0.98% annualized) vs. 966 (0.99% annualized); HR, 0.99 (95% CI, 0.91 to 1.08); p=0.87 NS	
	N=1 n=16608 17.7 years (median)	2,244 (1.58% annualized) vs. 2,110 (1.57% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.96 to 1.08); p=0.51 NS	
	N=1 n=16608 19.4 years (median)	2,802 (32.9% calculated) vs. 2,638 (32.6% calculated); HR, 1.02 (95% CI, 0.97 to 1.08); p=NR NS	

La revue systématique avec méta-analyse AHRQ de Gartlehner 2022 a recherché des RCT d'une durée ≥ 1 an ayant comparé un œstrogène 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.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association œstrogène équin conjugué (ECE)+ 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'association ECE+AMP et le placebo pour la **mortalité toutes causes confondues** chez des femmes ménopausées, telle que mesurée après un suivi **post-intervention** médian de 8,2 ans et après un suivi **cumulé** allant jusqu'à 19,4 ans.

8.3 Hormonothérapie non orale

8.3.1 HT non orale vs contrôle : la thromboembolie veineuse

Non-oral hormone therapy versus control: venous thromboembolism			
Bibliography: Rovinski 2018(198) including			
Scarabin 2003(199); Douketis 2005(200), ESTHER 2007(201), Daly 1996(202), Pérez Gutthann 1997(203), Renoux 2010(204), Roach 2013(205), Bergendal 2016(206), E3N 2010(207), MILLION 2012(208)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism	(Non-oral hormone therapy (estrogen-only AND combined estrogen and progestin therapies) versus control) N=9 n=821155	OR 0.97 [0.9-1.06] NS Heterogeneity: I ² 0%	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: no RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Venous thromboembolism	(Non-oral hormone therapy (estrogen-only) versus control) N=6 n=745697	OR 0.95 [0.81-1.10] NS Heterogeneity: I ² 14%	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: no RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Venous thromboembolism	(Non-oral hormone therapy (combined estrogen and progestin) versus control) N=5 n=712900	OR 0.92 [0.77-1.09] NS Heterogeneity: I ² 0%	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: no RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

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'HT non orale au contrôle (utilisatrices de thérapie non HT).

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

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance 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'HT 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 : 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.

8.3.2 HT non-orale versus HT orale : thromboembolie veineuse

Non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy: venous thromboembolism			
Bibliography: Rovinski 2018(198) including Douketis 2005(200), ESTHER 2007(201), Daly 1996(202), Pérez Gutthann 1997(203), Renoux 2010(204), Roach 2013(205), Bergendal 2016(206), E3N 2010(207), Laliberte 2011(209) , MILLION 2012(208), Dinger 2016(210), Simon 2016(211)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism	N=12 n=394077 1.8-20.2 years	OR 1.66 [1.39–1.98] SS Increased risk with oral HT	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: no RCTs Consistency: -1 Heterogeneity: I ² 58% Directness: -1 predominant CEE use Imprecision: ok
Venous thromboembolism sensitivity analysis: restricted to studies including participants without risk factors for VTE, cancer, previous HT use, or use of other (oral) HT-containing co-medication or other medication (aspirin) that could possibly influence VTE risk.	N=7 n=90817	OR 1.88 [1.35–2.39] SS Increased risk with oral HT	

La revue systématique avec méta-analyse de Rovinski 2018(198) 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 HT non orale et HT 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 œstrogènes 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'œstradiol micronisé, du valérate d'œstradiol ou un œstrogène conjugué équin (ECE). Une étude de grande envergure n'a inclus que des utilisatrices d'ECE. 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 notre degré de confiance 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 HT orale vs 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'ECE et que la plus vaste des études n'a utilisé qu'un ECE comme comparateur, ce qui réduit l'applicabilité générale de ces résultats. À l'heure actuelle, les ECE ne sont pas utilisés en Belgique ou ne sont pas disponibles sur le marché belge.

Une **HT orale** a induit **un risque plus élevé de thromboembolie veineuse** qu'une **HT non orale** chez des *femmes ménopausées qui n'avaient pas de maladies susceptibles d'augmenter le risque de TEV.*

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

8.4 Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel vs témoin

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel vs témoin chez les femmes en péri-ménopause : cancer du sein

Nous avons 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.

Nous avons trouvé 1 étude de cohorte rétrospective, Siegelmann 2018(212), 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.

Nous estimons 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.

8.5 Tibolone vs placebo chez les femmes ménopausées

Voir la conclusion du Chapitre 6.13 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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le placebo pour la **mortalité** chez les femmes ménopausées.

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.

8.6 Tibolone vs traitement œstroprogestatif (TEP) chez les femmes ménopausées

Voir la conclusion du Chapitre 6.15 pour les tableaux

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour l'**hyperplasie de l'endomètre** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour le **cancer de l'endomètre** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour le **cancer du sein** chez les femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour les **événements thromboemboliques veineux** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour les **événements cardiovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour les **événements cérébrovasculaires** chez les femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Notre niveau de confiance est très faible quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence significative** entre la tibolone et le traitement œstroprogestatif pour la **mortalité** chez les femmes ménopausées.

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.

9 Hormonothérapie pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Résumé et conclusions de la revue de la littérature

Oral hormone therapy versus placebo: secondary prevention of cardiovascular disease			
Boardman 2015(3)			
Including: (EAGAR 2006(213); ERA 2000(214, 215) ; ESPRIT 2002(216); HERS I 1998(217); (218); (219); (220); (221); (222); (223); (224); (225); (226); (227) ; WAVE 2002(228); Waters 2001(229); WEST 2001(230); (231); (232); WHISP 2006(233); WELL-HART 2003(234); EVTET 2000(235))			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Death (all causes)	N=7 n=5445 2-7 years	241/2801 vs 223/2644 RR 1.04 [95%CI: 0.87–1.24] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok WHISP 2006 (n=100): high risk incomplete outcome data; unclear for blinding outcome data and outcome death not prespecified Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Death (cardiovascular causes)	N=6 n=5259 2-4.1 years	118/2684 vs 115/2575 RR 1.00 [95%CI: 0.78–1.29] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok EAGAR 2006 (n=83): unclear for multiple sources of bias Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke	N=5 n=5172 2-4.1 years	187/2640 vs 164/2532 RR 1.09 [95%CI: 0.89–1.33] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Venous thromboembolism	N=6 n=4399 1.3-7 years	57/2251 vs 24/2148 RR 2.02 [95%CI: 1.13–3.26] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok -EVTET 2000 (n=140): unclear for allocation concealment, high risk for incomplete outcome data -WHISP 2006 (n=100): high risk incomplete outcome data; unclear for blinding outcome data and cardiovascular outcomes were not prespecified as outcomes Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok

Pulmonary thromboembolism	N=3 n=3920 1.3-4.1years	22/1964 vs 8/1956 RR 2.48 [95%CI: 0.92–6.70] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok -EVTET 2000 (n=140): unclear for allocation concealment, high risk for incomplete outcome data Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
----------------------------------	-------------------------------	--	---

La revue Cochrane réalisée par Boardman en 2015 a recherché des RCT d'une durée ≥ 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 œstrogène conjugué équin (ECE). Boardman 2015 n'a pas appliqué de stratification entre une hormonothérapie à base d'œstrogène 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 \(rapport complet\)](#).

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'œstrogène équin conjugué (ECE) 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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

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 : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'hormonothérapie et le placebo pour la prévention secondaire de la **mortalité cardiovasculaire** chez des femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'hormonothérapie et le placebo pour la prévention secondaire de l'**AVC** chez des femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

L'hormonothérapie a induit **plus d'événements** de **thromboembolie veineuse** que le placebo chez des femmes ménopausées atteintes de maladies cardiovasculaires établies.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

Il n'y a eu **aucune différence** entre l'hormonothérapie et le placebo pour la prévention secondaire de la **thromboembolie pulmonaire** chez des femmes ménopausées.

GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE

Notre niveau de confiance est modéré quant à la capacité des résultats des études à refléter l'effet en contexte réel.

10 Informations de sécurité complémentaires issues d'autres sources

10.1 Œstrogènes

Les données relatives à l'hormonothérapie de substitution à base d'œstrogène seul (utilisée chez les femmes hystérectomisées) sont contradictoires.(236)

10.1.1 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.(236)

10.1.2 Effets indésirables

La question de savoir si les effets indésirables diffèrent entre les œstrogènes naturels et les œstrogènes de synthèse et si la voie d'administration a une influence n'est pas tranchée. (237)

- 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.(236)
- Modifications de la lipidémie(237), ictère cholestatique.(236)
- L'utilisation d'une HTS pour la ménopause est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse et de cancer du sein.(237)
 - Thrombose veineuse profonde, probablement moins fréquente avec l'administration transdermique. Des études observationnelles suggèrent un risque moins élevé de thrombose veineuse profonde avec les œstrogènes administrés par voie transdermique, mais des études randomisées s'imposent pour le confirmer.(236)
 - Risque accru de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant un utérus intact(237), en particulier lorsqu'aucune progestine n'est combinée à l'œstrogène(236), et ce quelle que soit la voie d'administration.(237)
 - Données discordantes concernant le risque accru de cancer du sein avec un œstrogène seul.(236)
- Bien que les doses élevées d'œstrogène 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.(237)
- Administration transdermique et intravaginale :
 - Irritation locale, réactions allergiques.(236)
 - Possibilité de graves réactions d'hypersensibilité en cas d'exposition continue.

- Les dispositifs transdermiques dans lesquels l'œstradiol est dissous dans la matrice adhésive sont susceptibles de provoquer moins de réactions cutanées que ceux qui libèrent l'œstradiol au départ d'un réservoir contenant un solvant alcoolique.(237)
- L'utilisation d'œstrogènes par voie vaginale n'a pas été associée à un risque accru de cancer.(238)

10.1.3 Interactions

- Les œstrogènes 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 œstrogénique administré par voie orale.(236)
- Les œstrogènes sont des substrats du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP1A2.(236)

Les médicaments qui augmentent le métabolisme hépatique des œstrogènes 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 de l'HTS, mais il semble y avoir peu d'informations sur le sujet.(237)

- Bien que les contraceptifs oraux altèrent les effets de nombreux médicaments, les doses moins élevées d'œstrogènes utilisées dans l'HTS sont considérées comme étant moins susceptibles d'induire des interactions, bien que la possibilité persiste.(237)

10.1.4 Précautions particulières

- Avant de recevoir une HTS 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. (237)
- Un traitement prolongé à base d'œstrogènes systémiques seuls entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque augmenté de cancer de l'endomètre. Pour réduire ce risque, une progestine y est systématiquement combinée en cas d'utérus intact. La progestine doit être prise pendant au moins 12 jours consécutifs par mois, mais elle peut aussi être prise en continu, à une dose plus faible. L'œstrogène ne doit pas être combiné à une progestine chez les femmes hystérectomisées.(236)
- L'HTS doit être utilisée 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. L'HTS doit aussi être utilisée avec prudence chez les femmes diabétiques en raison du risque augmenté de cardiopathie.(237)
- Étant donné le risque accru de thromboembolie veineuse, le traitement œstrogénique doit de préférence être arrêté un mois avant une chirurgie programmée ou en cas d'immobilisation.(236)
- Il convient d'arrêter immédiatement l'HTS 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 inexplicite
- 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)(237)
- 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)(237) ont été rapportés chez des enfants qui avaient été exposés à un spray ou un gel contenant un œstrogène, 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.(236)
- Il a été signalé que les œstrogènes interfèrent avec certains tests diagnostiques, comme ceux pour la fonction thyroïdienne et la tolérance au glucose.
- Les doses d'œstrogène contenues dans l'HTS sont insuffisantes pour assurer une contraception.(237)

10.2 Associations œstroprogestatives

Voir aussi « œstrogènes ».

L'utilisation d'œstrogène 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'œstrogène 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. (237)

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.(236)

10.2.1 Contre-indications

- Insuffisance hépatique, maladie hépatique aiguë.
- Œstradiol + drospirénone : insuffisance rénale sévère.(236)
- 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.(237)

10.2.2 Effets indésirables

- Les progestatifs jouent probablement un rôle dans le risque à long terme légèrement augmenté de cancer du sein associé aux combinaisons œstrogène + progestine.(236)
- La question de savoir si l'hormonothérapie de substitution (HTS) 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 l'HTS à base d'œstrogène et de progestine et l'HTS à base d'œstrogène seul sont toutes deux associées à un risque accru de cancer du sein (bien que l'augmentation du risque soit moins marquée avec l'œstrogène seul).(239)
- Une HTS (par voie orale ou transdermique) prolongée, 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.(240)
Une HTS (par voie orale ou transdermique) de courte durée n'augmente pas le risque de cancer.(238)
- 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.(236)
- 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 œstrogène).(236)
- 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.(237)

- La progestérone et les progestatifs peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, des modifications de l'appétit et du poids, une rétention hydrique, un œdème, une 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.(237)
- Augmentation réversible de la tension artérielle, dyslipidémie, intolérance au glucose.
- Altérations de certains tests de la fonction thyroïdienne et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sans conséquences cliniques.(236)
- Cholestase, ictère, tumeurs hépatiques bénignes. Rarement : tumeurs hépatiques malignes.(236)
- 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'une HTS pour la ménopause.(237)
- Il n'existe pas de preuves indiquant que le risque de thromboembolie est moins élevé avec la progestérone naturelle qu'avec les progestines de synthèse(241).
- Voie d'administration transdermique : voir aussi « réactions locales ».(236)

10.2.3 Interactions

- Les progestatifs sont des substrats du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 sont susceptibles de réduire l'efficacité des associations œstroprogestatives (administrées par voie orale, transdermique et vaginale) et de provoquer une métrorragie (spotting).(236)
- 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.(237)

10.2.4 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.(236)
- 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. (237)

10.3 Association bazédoxifène + œstrogène conjugué

10.3.1 Bazédoxifène

L'ajout de bazédoxifène à un œstrogène conjugué réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre induite par l'œstrogène chez les femmes pour lesquelles les progestines ne sont pas appropriées.(236)

10.3.1.1 Contre-indications

- Thromboembolie veineuse.
- Insuffisance rénale sévère ; insuffisance hépatique.(236)

10.3.1.2 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. (236)
- Somnolence
- Bouche sèche.
- Des élévations de la triglycéridémie et des enzymes hépatiques sont également susceptibles de se produire fréquemment.
- Comme pour le raloxifène :
 - Le raloxifène est associé à un 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. (237)

10.3.1.3 Précautions particulières

- Idem que le raloxifène :
 - Le raloxifène doit être évité 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.
 - Le raloxifène doit être utilisé 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.(237)

10.3.2 Œstrogènes conjugués

- Comme pour les œstrogènes en général (237)

10.4 Tibolone

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

Les données relatives à la sécurité à long terme de la tibolone sont limitées en comparaison de celles qui concernent les associations œstrogène + progestine. (236)

10.4.1 Contre-indications

Tumeurs œstrogéno-dépendantes (cancer de l'endomètre, cancer du sein)(236) et hyperplasie de l'endomètre non traitée.

- La tibolone est contre-indiquée chez les femmes atteintes de cancer du sein ou de tumeurs œstrogéno-dépendantes, de troubles cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, y compris de thromboembolie artérielle ou veineuse, ou ayant ces affections dans leurs antécédents.(237)
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Défaillance hépatique, maladie hépatique aiguë.(236)
- 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.(237)

10.4.2 Effets indésirables

- Spotting,(236) surtout pendant les premiers mois de traitement ; contrairement à l'HTS combinée cyclique, mais à l'instar de l'HTS combinée continue, la tibolone ne produit pas d'hémorragies de privation régulières.(237)
- Leucorrhée, candidose vaginale(236), prurit et vaginite.(237)
- Maux de tête, sensations vertigineuses, troubles gastro-intestinaux, rash, prise de poids, hypertrichose(236), douleur mammaire, œdème, troubles visuels, altération de la fonction hépatique, dépression et arthralgie ou myalgie.(237)
- Thromboembolie.
- Risque augmenté de cancer du sein (en particulier un risque accru de récurrence) et de cancer de l'endomètre. (236)

10.4.3 Interactions

- Renforce l'effet des antivitamines K. (236)
- 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. (237)

10.4.4 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 œstrogéno-dépendantes, 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. (237)

10.5 DIU au lévonorgestrel

10.5.1 Contre-indications

- **Grossesse.**
- **Infections, anomalies ou tumeurs gynécologiques, saignements vaginaux inexpliqués.**
- **Présence ou antécédent de cancer du sein ; insuffisance hépatique, tumeurs hépatiques et hépatopathie aiguë.**(236)

10.5.2 Effets indésirables

- Réaction vasovagale pendant 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).(236)

10.5.3 Interactions

- L'efficacité contraceptive du DIU au lévonorgestrel n'est pas altérée par des interactions médicamenteuses.(236)

10.5.4 Précautions particulières

- Une recherche de chlamydia et de gonocoque doit être réalisée 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.(236)

10.6 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 (œstradiol). (236)

10.6.1 Contre-indications

- La prastérone a les mêmes contre-indications que les œstrogènes utilisés dans la ménopause.(242)
- Défaillance hépatique, troubles hépatiques aigus. (236)

10.6.2 Effets indésirables

- Les données relatives à la sécurité à long terme de la prastérone sont limitées.(236)
- Les effets indésirables les plus fréquents sont la leucorrhée, les infections urinaires, la dysplasie cervicale, la perte de poids ou la prise de poids.(242)
- D'autres effets indésirables moins fréquents sont l'acné, l'érythème, l'hypertrichose, les maux de tête et l'hypertension.(242)
- Étant donné les taux de DHEA détectables dans le sang, il n'est pas possible d'exclure d'éventuels effets androgéniques et œstrogéniques au niveau systémique (p. ex. risque augmenté de cancer du sein et de l'ovaire, risque thromboembolique).(242)

10.6.3 Précautions particulières

- La rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum tous les six mois.(236)

10.7 Phytothérapie (Cimicifuga racemosa, cimicaire, actée à grappe noire)

Un extrait sec de Cimicifuga racemosa (syn. cimicaire, actée à grappe noire) est proposé pour le traitement des symptômes de la ménopause. Son mécanisme d'action n'est pas connu. Étant donné les preuves limitées de son efficacité et les effets indésirables potentiels, le rapport risque/bénéfice de ce produit n'est pas favorable.(236)

10.7.1 Contre-indications

- Insuffisance hépatique.(236)

10.7.2 Effets indésirables

- Hépatotoxicité, parfois sévère.
- Réactions cutanées.(236)
- Il a été signalé que le Cimicifuga est susceptible de provoquer des étourdissements, des vertiges, des maux de tête, des vomissements et une irritation gastro-intestinale lorsqu'il est pris à fortes doses.(237)
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) a fait état d'un risque de graves lésions hépatiques, de réactions allergiques et de troubles gastro-intestinaux.(243)
- Entre 1998 et mars 2006, l'agence britannique des médicaments (MHRA)² a reçu 21 déclarations d'hépatotoxicité associée à l'ingestion de Cimicifuga, ce qui représentait plus de deux tiers du nombre total de réactions déclarées en lien avec le Cimicifuga. De même, il y a eu des déclarations similaires d'hépatotoxicité dans d'autres pays, dont les États-Unis, l'Allemagne et la Suède.

Les effets indésirables hépatiques déclarés à l'échelle mondiale incluent les tests fonctionnels hépatiques anormaux, l'ictère, l'hépatite et l'insuffisance hépatique. En général, les patientes ont présenté des signes de récupération après avoir arrêté le produit.

Certaines autorités de réglementation considèrent que les preuves disponibles soutiennent une association rare entre le Cimicifuga et un risque de toxicité hépatique, même si le degré de risque est difficile à déterminer. Elles ont recommandé d'ajouter des mises en garde concernant les potentiels effets indésirables hépatiques dans les informations sur le produit et de conseiller aux utilisatrices d'arrêter de prendre du Cimicifuga si elles développent des symptômes de lésions hépatiques ; de même, les patientes qui ont précédemment eu des problèmes hépatiques ou d'autres graves problèmes de santé doivent consulter leur médecin avant de prendre du Cimicifuga.(237)

10.7.3 Interactions

- Certains auteurs ont fait part de leur inquiétude quant au fait que des plantes telles que le dong quai (qui est utilisé pour soulager les bouffées de chaleur après une chimiothérapie pour un cancer du sein), l'arbre au poivre, le Cimicifuga, le ginseng et le houblon ont montré une activité œstrogénique significative dans des études animales et in vitro, et qu'elles sont susceptibles d'interférer avec les inhibiteurs compétitifs des œstrogènes au niveau de leur récepteur spécifique, comme le tamoxifène.(237)

11 Références

1. 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.
2. 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.
3. 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).
4. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2012(9):Cd007244.
5. 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/>.
6. AWMF. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. AMWF online. 2020.
7. Trémollières F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. [Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version)]. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & sénologie*. 2021;49(5):305-17.
8. Blom JWDV, C. J., Eekhof H, Hoenjet E, Janssen CA, Schep A, Stevens NT, et al. NHG-Standaard De overgang (M73) NHG. 2022.
9. NICE. Menopause: diagnosis and management. Clinical Guideline NG23. NICE Clinical Guideline. 2019.
10. Archer DF. Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(6):516-21.
11. 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.
12. 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 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):227-35.
13. 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.
14. Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):771-9.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clinics in obstetrics and gynaecology*. 1977;4(1):31-47.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. de Vrijer B, Sniijders 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Haines C, Yu SL, Hiemeyer F, Schaefer M. Micro-dose transdermal estradiol for relief of hot flushes in postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(5):419-26.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause (New York, NY)*. 2000;7(5):310-7.
47. 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.
48. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Racketa 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(4):823-34.
63. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-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.
64. 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.
65. 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. *Aerodioli Study Group. Lancet (London, England)*. 1999;353(9164):1574-8.
66. 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.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. von Holst T, Salbach B. Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas*. 2002;41(3):231-42.
73. 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.
74. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1993;72(8):648-55.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(9):857-66.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.

86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Bachmann GA, Schaefer 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Foidart J-M, Beliard A, Hedon B, Ochsenbein E, Bernard A-M, Bergeron C, et al. Impact of percutaneous oestradiol gels in postmenopausal hormone replacement therapy on clinical symptoms and endometrium. 1997;104(3):305-10.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Bumphenkiatikul T, Panyakhamlerd K, Chatsuwana 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.

119. 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.
120. 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.
121. Olmez H, Kucucuk S, Akhan SE, Bastu E, Alatlı 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.
122. Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 1):233-41.
123. 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.
124. Kingsberg SA, Derogatis L, Simon JA, Constantine GD, Graham S, Bernick B, et al. TX-004HR Improves Sexual Function as Measured by the Female Sexual Function Index in Postmenopausal Women With Vulvar and Vaginal Atrophy: The REJOICE Trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016;13(12):1930-7.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Dayal M, Sammel MD, Zhao J, Hummel AC, Vandembourne 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.

134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas*. 1987;Suppl 1:25-33.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.

151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.

167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.

182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches vaginales Epithel: doppelblindversuch *Cimicifuga* vs. Östrogenpräparat. *Therapeutikum*. 1987(1):23-31.
192. 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.
193. 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.
194. Lehmann-Willenbrock WE, Riedel HH. Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belastung der Adnexe. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1988;110(10):611-8.
195. Nappi RE, Malavasi 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.
196. 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.
197. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. 2013;310(13):1353-68.

198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.

214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Maturitas*. 1998;31(1):9-14.
228. 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.
229. 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.
230. 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.

231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2023].
237. Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.)*. London: Pharmaceutical Press; 2020.
238. 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.
239. 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.
240. BCFI/CBIP. Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif. *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2019.
241. BCFI/CBIP. Informations récentes février 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications. *Folia Pharmacotherapeutica*. mars 2022.
242. BCFI/CBIP. Informations récentes août 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. septembre 2019.
243. BCFI/CBIP. Nouveautés 2014 : état de la question 5 ans plus tard. *Folia Pharmacotherapeutica*. juillet 2020.