

Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie

Rédaction

Geneviève Duplain-Cyr
Isabelle Dufort
Andrée Fortin
Claire-Marie Legendre
Hervé Tchala Vignon Zomahoun

Collaboration

Jean-Marc Daigle
Sarah-Maude Deschênes
Julie Lefebvre
Éric Shink

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent — modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 14 juin 2024.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Geneviève Duplain Cyr, B. Pharm, M. Sc.
Isabelle Dufort, Ph. D.
Andrée Fortin, Ph. D.
Claire-Marie Legendre, Ph. D.
Hervé Tchala Vignon Zomahoun, Ph. D.

Collaborateurs et collaboratrices internes

Jean-Marc Daigle, Ph. D.
Sarah-Maude Deschênes, M. Sc.
Julie Lefebvre, Ph. D.
Éric Shink, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Bureau — Méthodologies et éthique

Geneviève Corriveau, M. Sc.
Adriana Freitas, Ph. D.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98505-1 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie. Rapport en soutien rédigé par Geneviève Duplain Cyr, Isabelle Dufort, Andrée Fortin et Claire-Marie Legendre. Québec, Qc : INESSS; 2024. 203 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Catherine Bouchard, médecin de famille, Clinique médicale de Sillery — Groupe de médecine de famille (GMF) de Sillery, Québec

D^{re} Céline Bouchard, obstétricienne-gynécologue, Centre Médical Santé Femme, Québec

D^{re} Jeanne Bouteaud, obstétricienne-gynécologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Michel Cauchon, médecin de famille, Groupe de médecine de famille universitaire (GMF-U) Maizerets, Québec

M^{me} Amélie Chiasson, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL), GMF de Magog, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Estrie

M. Stéphane Côté, pharmacien, professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec et conseiller en développement professionnel chez Groupe KDA

D^{re} Ève Cordeau, médecin de famille, GMF Plateau Marquette, Sherbrooke

D^{re} Sophie Desindes, obstétricienne-gynécologue, CIUSSS de l'Estrie — Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Jean Drouin, médecin de famille, Clinique médicale Lacroix, Québec

M. Kristian Fillion, épidémiologiste, Université McGill, Montréal

M^{me} Francine Imbeau, pharmacienne, chargée de cours, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^r Radomir Jarcevic, obstétricien-gynécologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Véronique Larouche, infirmière, Clinique Eliv, Trois-Rivières

D^{re} Hélène Lavoie, endocrinologue de la reproduction, CHUM, professeure adjointe, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Markus Martin, obstétricien-gynécologue, professeur agrégé en obstétrique-gynécologie et oncologie et associé en gériatrie, Université McGill

D^{re} Christine Pacheco, cardiologue – Hôpital Pierre-Boucher, membre associée, CHUM

D^{re} Andréanne Poirier Gravel, médecin de famille, GMF Charlevoix-Ouest, Baie-Saint-Paul

D^{re} Guylène Thériault, médecin de famille, chargée d'enseignement à l'Université McGill et à l'Université de Montréal.

Comité de suivi

Pour ce rapport les membres du comité de suivi sont :

D^r Frédéric Bernier, endocrinologue, Association des médecins endocrinologues du Québec

D^{re} Sylvie Bouvet, obstétricienne-gynécologue, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

D^{re} Louise Fugère, médecin de famille, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

D^{re} Caroline Laberge, médecin de famille, Collège québécois des médecins de famille

D^{re} Martine Montigny, cardiologue, Association des cardiologues du Québec

D^{re} Nathalie Ouellet, obstétricienne-gynécologue, Association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ) et Fédération des médecins spécialistes du Québec

M^{me} Marie-Claude Poulin, pharmacienne, Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

M^{me} Maria Quinonez, pharmacienne, Association québécoise des pharmaciens propriétaires

D^{re} Marie-Soleil Wagner, obstétricienne-gynécologue, Collège des médecins du Québec

Lectrices externes

Pour ce rapport les lectrices externes sont :

M^{me} Amélie Boudreau, pharmacienne, GMF Lafontaine, Rivière-du-Loup

D^{re} Sylvie Dodin-Dewailly, obstétricienne-gynécologue, professeur titulaire de clinique, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Université Laval

D^{re} Vanessa Tourangeau, médecin de famille, GMF-U de Mont-Laurier, Université de Montréal

Patientes et usagères

L'Institut tient à remercier les patientes et usagères qui ont participé aux travaux d'un groupe de discussion : **M^{me} Lisette Benoit**, **M^{me} Nicole Côté**, **M^{me} Marie-France Desrosiers**, **M^{me} Jocelyne Migneault**, **M^{me} Anie Roy**.

Comité délibératif permanent — modes d'intervention en santé

M. Daniel La Roche, président du comité, directeur de la qualité, de l'évaluation, de l'éthique et des affaires institutionnelles, CHU de Québec – Université Laval

D^r Pierre Ernst, vice-président du comité, pneumologue, professeur titulaire de médecine, Université McGill

M^{me} Danielle Boucher, infirmière praticienne spécialisée en soins aux adultes, volet néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, médecin-conseil en maladies infectieuses en santé publique, Direction de santé publique du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière, CHU de Québec – Université Laval

M. Benoit Cossette, professeur adjoint, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Pierre-Luc Désilets, directeur, Gestion de la main-d'œuvre, Commission de la construction du Québec

M. Serge Dumont, professeur émérite, Faculté des sciences sociales, Université Laval

M^{me} Aude Motulsky, professeure adjointe au Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

M. Thomas Poder, professeur agrégé, Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé de l'École de santé publique de l'Université de Montréal, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

M. Jean-François Proteau, conseiller en formation, Faculté des lettres et des sciences humaines, Université Laval

D^{re} Nadia Roumeliotis, pédiatre intensiviste, Ph. D. MDCM, clinicienne chercheuse, CHU Sainte-Justine, professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Élise Sirois-Giguère, médecin spécialiste en chirurgie générale, professeure adjointe d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Autres contributions

L'Institut tient à remercier les 1 967 personnes qui ont répondu au questionnaire en ligne portant sur les perceptions, connaissances et besoins concernant l'hormonothérapie ainsi que les 109 prescripteurs de première ligne qui ont répondu au questionnaire en ligne portant sur les perceptions, habitudes et intentions de prescription relatives à l'hormonothérapie.

L'Institut tient également à remercier les huit professionnels de la santé de première ligne qui ont participé aux travaux d'un groupe de discussion portant principalement sur les obstacles et facilitateurs de la prescription de l'hormonothérapie :

D^{re} Marie-France Bernier, médecin de famille

D^{re} Catherine Falardeau, médecin de famille

D^{re} Gabrielle Landry, médecin de famille

D^{re} Nathalie Lauzier, médecin de famille

D^{re} Marie-Chantal Ménard, médecin de famille

M^{me} Marilyn Prévost, IPSPL

D^{re} Marie-Chantal Rivard, médecin de famille

D^{re} Chloé Sylvestre, médecin de famille

Les personnes suivantes ont aussi contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Geneviève Bigras, coordonnatrice scientifique pharmacienne, INESSS

M^{me} Sylvie Bouchard, directrice (jusqu'en mars 2024), Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, INESSS

M^{me} Mélanie Caron, directrice (depuis mars 2024), Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, INESSS

M. Olivier Demers-Payette, coordonnateur scientifique, INESSS

D^{re} Lyne Desautels, directrice médicale et propriétaire, Cliniques CMIE

D^{re} Anne-Isabelle Dionne, médecin de famille, Cliniques CMIE

M. Patrick Dufort, coordonnateur scientifique en pharmacoéconomie, INESSS

M^{me} Isabelle Ganache, directrice, Bureau — méthodologies et éthique

M^{me} Laurence Giroux, coordonnatrice scientifique en pharmacoéconomie, INESSS

M. Amine Laarich, conseiller scientifique en pharmacoéconomie, INESSS

M^{me} Diane Lafontaine, professionnelle scientifique pharmacienne, INESSS

M^{me} Pascale Lehoux, vice-présidente scientifique, INESSS

M^{me} Marie-Ève Pelchat, professionnelle scientifique pharmacienne, INESSS

M^{me} Cathy Rouleau, directrice des affaires institutionnelles et stratégiques, INESSS

M^{me} Pascale Rolland, conseillère en communication, INESSS

D^{re} Isabelle Samson, directrice médicale à l'évaluation et au soutien à l'amélioration des pratiques de première ligne, services de proximité, INESSS

M^{me} Françoise Thomas, secrétaire générale, INESSS

Futurs utilisateurs

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la révision de l'outil d'aide à la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie, de l'outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie ou du feuillet d'information sur l'hormonothérapie destiné aux femmes en périménopause et en postménopause à titre de futurs utilisateurs.

Les futurs utilisateurs des outils cliniques qui ont accepté d'être nommés sont :

M. Christophe Augé, pharmacien, Fellow de l'Ordre des Pharmaciens du Québec, Pharmacie Christophe Augé et Patricia Tremblay

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille titulaire de la Certification du Collège des médecins de famille du Canada, Clinique de médecine familiale de La Malbaie et professeur agrégé de clinique, Université Laval

M^{me} Julie Charbonneau, IPSPL, CIUSSS de l'est de l'île de Montréal

D^{re} Maxine Dumas Pilon, médecin de famille

D^{re} Alexandra Lamontagne, médecin de famille, GMF-U Richelieu-Yamaska

D^{re} Isabelle Latreille, médecin de famille, District Médical Saint-Sulpice

M^{me} Valérie Paquet, pharmacienne, GMF-U Jacques-Cartier

M^{me} Julie Poirier, IPSPL, CISSS de Chaudière-Appalaches et professeure, Université du Québec à Rimouski

M. Frédéric Poitras, pharmacien, directeur des services professionnels, équipe des pharmacies Pierre-Olivier Bertrand

M^{me} Sophie Prévost, infirmière clinicienne, GMF des Sommets, CISSS des Laurentides

Les futures utilisatrices du feuillet d'information destiné aux femmes qui ont accepté d'être nommées sont : **M^{me} Claire-Emmanuelle Beaulieu**, **M^{me} Pascale Bélisle**, **M^{me} Karen Boivin**, **M^{me} Corinne Chevalier**, **M^{me} Linda Croisetière**, **M^{me} Manuelle Croft**, **M^{me} Cynthia Côté**, **M^{me} Émilie Couture**, **M^{me} Caroline Dufresne**, **M^{me} Marie-Claire Goulet**, **M^{me} Lucie Piché** et **M^{me} Janick Tremblay**.

Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Outre leurs affiliations respectives ci-haut mentionnées, les parties prenantes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts en lien avec l'hormonothérapie sont mentionnées ci-dessous. Les conflits d'intérêts ont été évalués au cas par cas. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet.

Membres du comité consultatif

D^{re} Céline Bouchard : coauteure des lignes directrices sur la ménopause de la Société des obstétriciens-gynécologues du Canada (SOGC); rémunération à titre de cochercheuse sur le développement de l'estérol en hormonothérapie systémique (compagnie Mithra); honoraires de conférencière reçus de Astellas, Bayer Canada, BioSyent Pharma, Lupin Pharma et Pfizer; honoraires de consultante pour participation à des comités-conseils pour Astellas et Bayer Canada.

M^{me} Amélie Chiasson : participation non rémunérée à titre de conférencière lors d'une formation financée par Searchlight Pharma.

D^{re} Sophie Desindes : honoraires de consultante pour participation à des comités-conseils reçus de BioSyent Pharma, Lupin Pharma, Pfizer et Searchlight Pharma; membre de bureaux de conférenciers financés par Bayer Canada, BioSyent Pharma, Pfizer et Searchlight Pharma.

D^r Jean Drouin : honoraires de conférencier reçus de compagnies pharmaceutiques.

D^r Radomir Jarcevic : honoraires de conférencier et de consultant pour participation à des comités consultatifs reçus de Astellas, BioSyent Pharma, Duchesnay, Eisai, Lupin Pharma, Pfizer et Searchlight Pharma; membre du conseil d'administration de l'AOGQ et de la Société canadienne de la ménopause; membre du comité d'experts pour la Fondation canadienne de la ménopause.

D^{re} Christine Pacheco : honoraires de conférencière ou de modératrice reçus de KYE Pharmaceuticals, Novartis et Pfizer; honoraires de consultante reçus de KYE Pharmaceuticals, subvention de recherche reçue de Novartis.

D^{re} Guylène Thériault : coprésidente du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs; coresponsable des soins primaires et membre du comité directeur de Choisir avec soin Canada; coauteure de divers articles et de lignes directrices publiées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs; porte-parole dans les médias lors de la publication de ces lignes directrices; honoraires de conférencière pour divers événements reçus de Choisir avec soin Canada.

Membres du comité de suivi

D^r Frédéric Bernier : président de l'Association des médecins endocrinologues du Québec; honoraires de consultant pour participation à des comités-conseils reçus de Novo-Nordisk, Lilly, HLS Therapeutics et Insulet; honoraires de conférencier reçus de NovoNordisk et Lilly; sous-investigateur d'études multicentriques commanditées par l'industrie (Novo-Nordisk et Boehringer-Ingelheim).

D^{re} Sylvie Bouvet : occupe le poste de directrice nationale pour la santé des femmes au MSSS.

D^{re} Caroline Laberge : honoraires de conférencière pour la formation « Pour une pratique éclairée » qui porte sur la pertinence des soins; membre du comité sur les meilleures pratiques au sein du Collège québécois des médecins de famille.

D^{re} Martine Montigny : honoraires de conférencière pour le 52^e congrès de l'Association des cardiologues du Québec (Hormonothérapie et maladies cardiovasculaires chez l'homme et la femme); sous-investigatrice dans plusieurs projets de recherche au service de cardiologie du CISSS de Laval.

D^{re} Marie-Soleil Wagner : rémunération reçue de Merck Canada à titre de membre du comité scientifique pour l'implant contraceptif; membre du comité d'experts de la SOGC pour le préceptorat sur les stérilets; honoraires de conférencière reçus pour une présentation sur l'implant contraceptif au congrès de l'AOGQ 2021.

Membres du groupe de discussion

D^{re} Marie-Chantal Ménard : honoraires de conférencière ou de participation à des travaux de comités à plusieurs reprises sur des sujets touchant la gériatrie; participation au programme de formation continue sur la ménopause de l'Association médicale canadienne; membre du conseil d'administration de la Société québécoise de gériatrie; présidente de la Fondation québécoise de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées.

Lectrice externe

D^{re} Sylvie Dodin-Dewailly : honoraires de participation aux travaux de comités consultatifs sur la ménopause reçus de Astellas et Lupin Canada; honoraires de conférencière sur l'hormonothérapie pour le Grand rendez-vous en santé de l'Université Laval et pour la SOGC.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Ses conclusions et ses recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

L'INESSS s'est doté de principes d'écriture inclusive reposant notamment sur l'emploi de termes neutres pour assurer une plus grande représentativité de tous les membres de la société dans ses publications. Toutefois, le recours aux formulations neutres peut ne pas être adéquat pour des raisons d'ordre scientifique et biologique, car la majorité des études répertoriées par l'INESSS emploient le sexe et non l'identité ou l'expression de genre. Ainsi, dans ses productions, les termes « femme » et « homme » incluent les personnes cisgenres, transgenres et non binaires. Toute autre information que le sexe assigné à la naissance, telle que l'identité, l'expression ou l'affirmation de genre des personnes, sera précisée lorsque nécessaire en lien avec le thème abordé.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
INTRODUCTION.....	1
1 QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation	3
2 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE	5
2.1 Données scientifiques.....	5
2.2 Information et recommandations issues de la littérature	5
2.3 Données et éléments contextuels	6
2.4 Perspective des parties prenantes	6
2.5 Intégration des savoirs.....	8
3 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	10
3.1 Dimension socioculturelle	10
3.1.1 Information tirée des documents retenus	10
3.1.2 Perspective des parties prenantes.....	11
3.2 Dimension populationnelle.....	12
3.2.1 Information tirée des documents retenus	12
3.2.2 Perspective des parties prenantes.....	13
3.3 Dimension clinique	15
3.3.1 Bénéfices et risques de l'hormonothérapie	15
3.3.2 Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie	89
3.4 Dimension organisationnelle	147
3.4.1 Information tirée des documents retenus	147
3.4.2 Perspectives des parties prenantes	147
3.5 Dimension économique	149
3.5.1 Coûts unitaires des préparations d'hormonothérapie disponibles	149
FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX	152
ÉLÉMENTS ENTOURANT LES RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX	155
MISE À JOUR.....	156
RÉFÉRENCES.....	157
ANNEXE A.....	182
Méthodologie.....	182

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation, selon la dimension	9
Tableau A-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents qui présentent de l'information et des recommandations cliniques (questions 4 et 5)	183
Tableau A-2	Critères d'inclusion et d'exclusion des études (Question 6)	186
Tableau A-3	Critères d'inclusion et d'exclusion des études (Question 7)	188
Tableau A-4	Critères d'inclusion et d'exclusion des études (Question 8)	189

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme d'amorce de l'hormonothérapie.....	118
Figure 2	Algorithme de suivi de la réponse thérapeutique.....	136
Figure 3	Algorithme de gestion des effets indésirables	137

RÉSUMÉ

Introduction

La périménopause et la postménopause sont des conditions qui ne nécessitent pas systématiquement un traitement, mais plusieurs femmes présentent des manifestations cliniques qui nuisent à leur qualité de vie et pourraient bénéficier d'un remplacement hormonal. C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'INESSS d'élaborer un outil d'aide à la prise en charge, par l'hormonothérapie, des manifestations cliniques liées à la ménopause de même qu'un feuillet d'information destiné aux femmes en périménopause ou en postménopause. Les autres options thérapeutiques disponibles, telles que les modifications des habitudes de vie, les techniques de réduction du stress, les médicaments non hormonaux et les interventions locales comme les lubrifiants et les hydratants vaginaux, ne sont pas abordées dans ces travaux.

Méthodologie

Trois revues systématiques de la littérature scientifique d'études primaires et une revue systématique de documents qui présentent de l'information et des recommandations cliniques sur l'hormonothérapie chez les femmes en périménopause ou en postménopause ont été effectuées pour documenter la dimension clinique. Les revues systématiques d'études primaires avaient pour objectifs d'évaluer, chez les femmes en périménopause et en postménopause, 1) les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie; 2) si la mesure de la concentration sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone avant ou durant la prise de l'hormonothérapie systémique pouvait améliorer la prise en charge comparativement à une ordonnance ou un ajustement sans dosage sérique; 3) l'association entre la concentration sérique d'estradiol, d'estrone et de progestérone et les manifestations cliniques liées à la ménopause selon la prise ou non d'hormonothérapie. La revue systématique des documents présentant de l'information ou des recommandations cliniques a été effectuée afin de documenter 1) les aspects à considérer dans l'évaluation de la femme qui consulte pour des manifestations cliniques pouvant être liées à la périménopause ou à la postménopause, et 2) les modalités de meilleures pratiques pour l'amorce et le suivi de l'hormonothérapie.

Pour documenter les dimensions populationnelle et socioculturelle, des revues narratives de la littérature ont été réalisées. La dimension économique a été documentée en recueillant les coûts des hormones disponibles au Québec via la *Liste des médicaments* couverts par le régime public d'assurance médicaments ou la base donnée des assureurs privés (IQVIA-CDH), le cas échéant.

De plus, différentes perspectives ont été obtenues dans le cadre de ces travaux, dont celles d'informateurs clés et des membres du comité consultatif, du comité de suivi, du Comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé, de femmes en périménopause ou en postménopause ainsi que d'autres professionnels de la santé.

Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

Résultats

Dimension socioculturelle

L'utilisation de l'hormonothérapie semble encore limitée par les perceptions négatives au sujet des risques pour la santé qui ont suivi la publication des résultats de l'étude *Women's Health Initiative* (WHI) au début des années 2000. Toutefois, une couverture médiatique importante au Québec en 2021 et 2022 a suscité un engouement pour l'hormonothérapie dite « bio-identique » dans la population québécoise et mené à des efforts qui ont permis l'élargissement de l'accès à ce type de traitement.

Dimension populationnelle

Selon l'information recensée dans la littérature, le niveau de connaissances concernant la ménopause et l'hormonothérapie, l'acceptabilité et le recours à l'hormonothérapie semble être variable selon les femmes. La raison principale de ne pas recourir à l'hormonothérapie est la perception que la ménopause est une étape normale de la vie reproductive, qui ne nécessite pas de traitement pharmacologique.

La majorité des femmes qui ont répondu au questionnaire de l'INESSS estiment que les bénéfices associés à l'hormonothérapie surpassent les risques. Elles ont indiqué un besoin d'information sur la ménopause et l'hormonothérapie. La majorité des professionnels de la santé québécois consultés semblent d'avis que l'hormonothérapie comporte principalement des bénéfices et peu de risques. De plus, ils signalent le temps de consultation, le manque de connaissances et de formation ainsi que l'absence de remboursement de certaines hormones comme étant des obstacles à la prescription de l'hormonothérapie.

L'information issue de la littérature et celle provenant des consultations par questionnaire et des groupes de discussion semble différer en ce qui concerne l'acceptabilité de l'hormonothérapie, autant par les femmes que par les professionnels de la santé. Le contexte médiatique québécois ainsi que l'existence d'un biais de représentation peuvent expliquer cette différence. En effet, les personnes qui ont participé aux consultations de l'INESSS avaient majoritairement un intérêt pour l'hormonothérapie et y étaient favorables.

Dimension clinique

Bénéfices et risques de l'hormonothérapie

Les résultats de la revue systématique de la littérature primaire indiquent qu'en général l'hormonothérapie, qu'elle soit dite bio-identique ou classique, est efficace pour soulager les manifestations cliniques liées à la ménopause comme les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, les troubles du sommeil et les manifestations cliniques sexuelles.

De plus, autant l'hormonothérapie dite bio-identique que classique pourrait diminuer le risque de diabète de type 2 et de fracture de fragilisation.

D'autres bénéfices pourraient être liés à certains types d'hormonothérapie : diminution du risque de cancer colorectal, des troubles neurocognitifs majeurs (y compris la maladie d'Alzheimer), d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire, de mortalité de toute cause et, lorsque l'hormonothérapie est amorcée avant 60 ans, de cancer du sein ou de l'ovaire.

Selon les résultats de la revue systématique de la littérature primaire, l'hormonothérapie systémique pourrait entraîner certains risques pour la santé, mais ceux-ci varient en fonction du type d'estrogène utilisé (dit bio-identique ou classique), de la voie d'administration (orale ou transdermique), de l'âge à l'amorce du traitement et de la durée d'usage. Par exemple, l'amorce du 17 β -estradiol combiné à une progestagène avant 60 ans diminuerait le risque de cancer du sein comparativement à l'absence d'hormonothérapie, alors que l'amorce à 60 ans ou plus augmenterait le risque. De plus, l'usage de la voie transdermique n'augmenterait pas le risque de thromboembolie veineuse, d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein ou de maladie de la vésicule biliaire comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie, contrairement à l'usage de la voie orale qui augmenterait le risque de ces résultats d'intérêt. Toutefois, il est important de noter que les niveaux de preuve scientifique associés à ces constats sont généralement très faibles ou faibles et que peu d'études ont inclus des femmes en périménopause.

Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie

Au terme de l'analyse des résultats de la littérature primaire sur les risques et bénéfices, de l'ensemble des documents qui présentent de l'information ou des recommandations cliniques sur l'hormonothérapie et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, des constats ont été formulés pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et outiller les professionnels de la santé pour la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause.

La périménopause et la postménopause sont des conditions physiologiques qui ne nécessitent pas systématiquement un traitement, mais une approche thérapeutique, notamment par l'hormonothérapie, pourrait atténuer les manifestations cliniques qui nuisent à la qualité de vie. La décision d'amorcer ou non l'hormonothérapie doit tenir compte de la sévérité des manifestations cliniques liées à la ménopause et de leur impact sur la qualité de vie, des antécédents de la femme et des facteurs de risque, des valeurs et des préférences des femmes concernant l'importance des bénéfices et des risques de l'hormonothérapie et des autres options thérapeutiques disponibles (non abordées dans ces travaux). La prise en charge des manifestations cliniques par l'hormonothérapie nécessite l'adoption d'une approche individualisée tout au long du processus d'évaluation, d'amorce, de suivi, d'ajustement et de réévaluation de la thérapie. À cette fin, la communication d'information objective et équilibrée sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie est essentielle.

Dimension organisationnelle

Les enjeux professionnels et organisationnels identifiés concernant la prise en charge des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause sont la difficulté d'accès aux soins, les différences entre la pratique publique et la pratique privée, le travail en interdisciplinarité peu développé, la formation professionnelle insuffisante et l'absence de remboursement de certaines hormones.

Dimension économique

En ce qui concerne l'hormonothérapie systémique, le coût annuel d'acquisition du 17 β -estradiol transdermique est au moins deux fois plus élevé que dans sa forme orale, et la progestérone micronisée est environ sept fois plus chère que l'acétate de médroxyprogestérone. Le coût annuel des préparations d'hormonothérapie combinant estrogènes et progestagènes est variable, mais il est inférieur au coût des autres agents hormonaux, soit le bazédoxifène/estrogènes conjugués et la tibolone. Parmi les différentes options d'hormonothérapie à action locale, les crèmes vaginales sont les options les plus économiques, alors que les comprimés vaginaux et l'anneau vaginal de 17 β -estradiol sont de deux à trois fois plus chers. Le coût de la prastérone et de l'ospémifène est beaucoup plus élevé que celui des estrogènes vaginaux.

Recommandations, outil clinique et feuillet d'information

Au terme des travaux et à la suite du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où ont été triangulés les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées, une série de constats et de recommandations ont été formulés. Ceux-ci, présents au cœur du rapport, sont aussi intégrés dans un outil d'aide à la prise en charge et un outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie destinés principalement aux professionnels de la santé de première ligne, soit les médecins, le personnel infirmier et les pharmaciens. De plus, un feuillet d'information destiné aux femmes en périménopause ou en postménopause a été réalisé.

Conclusion

Sans se substituer au jugement clinique, ces travaux devraient soutenir les professionnels de la santé de première ligne dans la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie et, ultimement, améliorer la santé, le bien-être et les soins offerts à ces femmes. L'amélioration de la pratique dépendra notamment de la diffusion de l'outil clinique associé à ce rapport ainsi que de l'appropriation et de l'adhésion aux recommandations par les professionnels de la santé concernés.

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les recommandations et les outils associés sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ces travaux ou plus tôt selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, des changements significatifs dans les critères de remboursement de l'hormonothérapie au régime public d'assurance médicaments et selon les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

SUMMARY

Hormone therapy for the management of the clinical manifestations of menopause

Introduction

Perimenopause and postmenopause are conditions that do not automatically require treatment, but many women experience clinical manifestations that affect their quality of life and could benefit from hormone therapy. It is against this backdrop that the Ministère de la Santé et des Services sociaux asked INESSS to develop a support tool for the management of the clinical manifestations of menopause using hormone replacement therapy and an information sheet for perimenopausal and postmenopausal women. The other available treatment options, such as lifestyle changes, stress reduction techniques, nonhormonal drugs and local measures, such as vaginal lubricants and moisturizers, are not discussed in this project.

Methodology

Three systematic reviews of studies in the scientific literature and one systematic review of publications containing information and clinical recommendations concerning hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women were carried out to document the clinical dimension. The objective of the systematic reviews of studies was to evaluate or determine, in perimenopausal and postmenopausal women, 1) the benefits and risks of hormone therapy; 2) if measuring the serum estradiol, estrone or progesterone level before or during hormone therapy can improve management compared to a prescription or an adjustment with no serum level measurement; 3) the association between the serum estradiol, estrone and progesterone levels and the clinical manifestations of menopause, depending on whether or not the woman is on hormone therapy. The objective of the systematic review of the publications containing information or clinical recommendations was to document 1) the aspects that should be considered when evaluating a woman who consults for clinical manifestations that might be due to perimenopause or postmenopause, and 2) the best practice approaches for initiating and monitoring hormone therapy.

Narrative reviews were carried out to document the economic and populational dimensions. The economic dimension was documented by gathering the costs of the hormones available in Québec from the list of drugs covered by the public prescription drug insurance plan (*Liste des médicaments*) or from the private-insurer database (IQVIA-CDH), as the case may be.

In addition, different perspectives were obtained in the context of this project, including those of key informers and members of the advisory committee, the monitoring committee, the Comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé, perimenopausal and postmenopausal women, and other health professionals.

Lastly, the overall quality of the resulting tools, their acceptability and their applicability were assessed by external reviewers specializing in the field of interest, and by future users who did not participate in the project.

Results

Sociocultural dimension

The use of hormone therapy still seems to be limited by negative perceptions of the health risks that arose after the results of the Women's Health Initiative (WHI) study were published in the early 2000s. However, considerable media coverage in Québec in 2021 and 2022 generated a lot of interest in hormone therapy labelled as "bioidentical" in the Québec population and led to efforts that resulted in expanded access to this type of treatment.

Populational dimension

Based on the information found in the literature, the level of knowledge concerning menopause and hormone therapy and its acceptability and use seems to vary among women. The main reason for not using hormone therapy is the perception that menopause is a normal stage of reproductive life that does not require pharmacological treatment.

Most of the women who answered the INESSS questionnaire felt that the benefits of hormone therapy outweigh the risks. They indicated that there is a need for information about menopause and hormone therapy. Most of the health professionals consulted seem to be of the view that hormone therapy mainly carries benefits and few risks. Furthermore, they reported that visit time, the lack of knowledge and training, and the fact that certain hormones are not covered are obstacles to prescribing hormone therapy.

The information in the literature and that from the questionnaire-type consultations and from focus groups seems to differ with regard to the acceptability of hormone therapy, both by women and health professionals. This difference can be explained by the Québec media context and the existence of representation bias, since most of the people who participated in INESSS's consultations had an interest in hormone therapy and were in favour of it.

Clinical dimension

Benefits and risks of hormone therapy

The results of the systematic review of the literature indicate that, in general, hormone therapy, whether it is labelled as bioidentical or conventional, is effective in relieving the clinical manifestations of menopause, such as hot flashes, night sweats, sleep disturbances and clinical sexual manifestations. Furthermore, both labelled as

bioidentical and conventional hormone therapy may reduce the risk of type 2 diabetes and fragility fracture.

Other benefits may be associated with certain types of hormone therapy: a reduced risk of colorectal cancer, major neurocognitive disorders (including Alzheimer's disease), myocardial infarction and cardiovascular mortality, all-cause mortality and, when, hormone therapy is initiated before the age of 60, breast and ovarian cancer.

Based on the results of the systematic review of the literature, hormone therapy may carry certain health risks, but they vary according to the type of estrogen used (labelled as bioidentical or conventional), the route of administration (oral or transdermal), the age at initiation of the treatment, and the duration of use. For example, initiating 17 β -estradiol in combination with a progestogen before the age of 60 appears to reduce the risk of breast cancer compared to no hormone therapy, while initiating it at the age of 60 or later appears to increase the risk. Furthermore, using the transdermal route does not appear to increase the risk of venous thromboembolism, stroke, breast cancer or gall bladder disease compared to placebo or no hormone therapy, unlike the use of the oral route, which appears to increase the risk of these outcomes. However, it is important to note that the levels of scientific evidence associated with these findings are generally low or very low and that few studies have included perimenopausal women.

Management of the clinical manifestations of menopause with hormone therapy

Following the analysis of the results in the scientific literature on the risks and benefits and of all the publications containing information or clinical recommendations regarding hormone therapy, and the iterative process with the advisory committee's members, conclusions were drawn up to support the harmonization of clinical practice and to equip health professionals in their management of the clinical manifestations of menopause.

Perimenopause and postmenopause are physiological conditions that do not automatically require treatment, but a therapeutic approach, particularly with hormone therapy, may attenuate the clinical manifestations that affect the woman's quality of life. The decision whether or not to initiate hormone therapy should take into account the severity of her clinical manifestations of menopause and their impact on her quality of life, her history and risk factors, her values and preferences regarding the importance of the benefits and risks of this therapy, and the other available treatment options (not covered here). The management of the clinical manifestations with hormone therapy requires adopting an individualized approach throughout the process of evaluating, initiating, monitoring, adjusting and reevaluating the therapy. To this end, providing objective, balanced information on the benefits and risks of hormone therapy is essential.

Organizational dimension

The identified professional and organizational issues regarding the management of women with clinical manifestations of menopause are the difficulty accessing care, the differences between public practice and private practice, little interdisciplinary collaboration, insufficient professional training, and no coverage for certain hormones.

Economic dimension

With regard to systemic hormone therapy, the annual purchase cost of transdermal 17 β -estradiol is twice as high as that of its oral form, and micronized progesterone is at least seven times more expensive as medroxyprogesterone acetate. The annual cost of hormone therapy preparations combining estrogens and progestogen varies, but it is lower than the cost of the other hormonal agents, i.e., bazedoxifene/conjugated estrogens and tibolone. Of the different locally acting options, vaginal creams are the most affordable, while vaginal tablets and the vaginal 17 β -estradiol ring are two to three times more expensive. The cost of prasterone and ospemifene is much higher than that of vaginal estrogens.

Recommendations, clinical tools and information sheet

Following the completion of the work and the iterative process with the advisory committee's members, which involved triangulating the scientific data, the information and recommendations from the literature consulted, the contextual information and the perspectives of the different stakeholders who were consulted, a series of conclusions and recommendations were drawn up. These, which are at the core of this report, have also been incorporated into a management support tool and a tool on the benefits and risks of hormone therapy intended mainly for primary care health professionals, namely, physicians, nurses and pharmacists. In addition, an information sheet for perimenopausal and postmenopausal women has been created.

Conclusion

While not a substitute for clinical judgment, these items should assist primary care health professionals in the management of the clinical manifestations of menopause with hormone therapy and, ultimately, improve these women's well-being and care. Practice improvement will depend mainly on the dissemination of the clinical tools stemming from this report and on the uptake of and adherence to the recommendations by the health professionals concerned.

Update

The advisability of updating the recommendations and the related tools will be determined in four years from their date of publication, or earlier, on the basis of the advances in scientific data, the evolution of clinical practice and any significant changes in the coverage criteria for hormone therapy in the public prescription drug insurance plan, and on the basis of the health and social services system's needs.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AOGQ	Association des obstétriciens et gynécologues du Québec
AMP	Acétate de médroxyprogestérone
AVC	Accident vasculaire cérébral
BRCA	<i>BReast CAncer gene</i>
BZE-EC	Bazédoxifène-estrogènes conjugués
CDP	Comité délibératif permanent
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
DHEA	Déhydroépiandrostérone (aussi appelée prastérone)
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
FSH	Hormone folliculostimulante
GMF	Groupe de médecine de famille
GMF-U	Groupe de médecine de famille universitaire
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HERS	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IP SPL	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
IQVIA-CDH	IQVIA - Canadian Drugstore & Hospital Purchases
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NS	Non significatif
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	Risque relatif
SGUM	Syndrome génito-urinaire de la ménopause
SOGC	Société des obstétriciens-gynécologues du Canada
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

INTRODUCTION

Problématique

La majorité des femmes en périménopause ou en postménopause éprouvent des manifestations cliniques dont la durée et l'intensité sont grandement variables [1-3]. Ces manifestations cliniques peuvent avoir des conséquences sur la santé, la qualité de vie et la vie professionnelle des femmes concernées, en plus d'entraîner d'importantes répercussions économiques [4]. Des traitements, dont l'hormonothérapie, sont susceptibles de prévenir ces conséquences chez certaines femmes et dans certaines conditions [3, 5, 6].

Contexte de l'amorce des travaux

En 2023, le groupe de femmes le plus susceptible de ressentir des manifestations cliniques liées à la ménopause au Québec, soit les femmes de 40 à 64 ans, représentait près de 1,5 million d'individus [7]. Au cours des dernières années, plusieurs voix se sont élevées, au Québec et ailleurs dans le monde, afin qu'une prise en charge optimale des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie soit davantage mise de l'avant dans les soins de santé de première ligne. C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'INESSS d'élaborer un outil d'aide à la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie.

Objectif

Outiller les professionnels de la santé de première ligne, dont les médecins, le personnel infirmier et les pharmaciens, pour la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie.

Livrables

- Outil d'aide à la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie à l'intention des professionnels de la santé concernés.
- Outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie à l'intention des professionnels de la santé concernés.
- Feuillelet d'information destiné aux femmes en périménopause ou en postménopause.
- Rapport associé aux travaux.

Aspects exclus

Les aspects et livrables suivants ont été exclus des travaux :

- Des recommandations sur l'organisation des soins et services en lien avec la trajectoire de soins.
- Des recommandations sur les traitements non hormonaux des manifestations cliniques liées à la ménopause et pour certaines populations particulières – p. ex : femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce, qui ont eu une puberté induite, qui ont eu un remplacement hormonal dès leur jeune âge en raison de problèmes centraux de production hormonale et personnes transgenres sans ovaires ou qui prennent une hormonothérapie en lien avec leur identité de genre.

Toutefois, certaines considérations ou certains enjeux relatifs à ces aspects exclus ont été relevés à travers l'analyse de la littérature grise et également été observés par des parties prenantes lors des consultations. Conséquemment, quelques-unes de ces considérations sont intégrées dans l'analyse et les pistes d'amélioration proposées.

1 QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

1.1 Question décisionnelle

Quelles sont les modalités de meilleures pratiques cliniques pour la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie ?

1.2 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 Dimension socioculturelle	1. Quels sont les aspects historiques et culturels, les positions publiques et les aspects politiques concernant l'usage de l'hormonothérapie?
 Dimension populationnelle	2. Quelle est la perspective des femmes en pérимénopause ou en postménopause concernant l'usage de l'hormonothérapie? 3. Quelle est la perspective des professionnels de la santé de première ligne concernant l'usage de l'hormonothérapie?
 Dimension clinique	4. Quels sont les aspects à considérer dans l'évaluation clinique de la femme qui consulte pour des manifestations cliniques pouvant être liées à la pérимénopause ou à la postménopause? a. Quelles sont les manifestations cliniques de la pérимénopause et de la postménopause? b. Quels sont les critères permettant d'évaluer le statut ménopausique? 5. Quels sont les principes de traitement et les modalités de meilleures pratiques pour l'usage de l'hormonothérapie à la pérимénopause et à la postménopause en ce qui concerne : a. La décision d'amorcer ou non l'hormonothérapie? b. Les conditions particulières? c. Le choix entre les différents types d'hormonothérapie? d. La dose et la posologie à employer? e. Les ajustements du traitement? f. Les effets indésirables de l'hormonothérapie? g. La durée et l'arrêt du traitement? h. Les modalités de suivi? 6. Quels sont les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie chez les femmes en pérимénopause et en postménopause? 7. Chez les femmes en pérимénopause ou en postménopause, est-ce que la mesure de la concentration sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone avant ou durant la prise d'hormonothérapie systémique pourrait améliorer la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause comparativement à une ordonnance ou à un ajustement sans dosage? 8. Quelle est l'association entre la concentration sérique d'estradiol, d'estrone et de progestérone et les manifestations cliniques liées à la ménopause chez les femmes en pérимénopause ou en postménopause selon la prise ou non d'hormonothérapie?

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 Dimension organisationnelle	9. Quels sont les enjeux professionnels et organisationnels qui limitent l'accès à l'usage de l'hormonothérapie durant la périménopause et la postménopause?
 Dimension économique	10. Quels sont les coûts unitaires de l'hormonothérapie administrée en périménopause et en postménopause?

2 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

La méthodologie complète qui a été employée pour mener à terme ces travaux est décrite à l'annexe A du présent rapport. En résumé, les méthodes appliquées pour réaliser ces travaux respectent les normes de qualité de l'INESSS et elles incluent l'appréciation des données scientifiques, de l'information et des recommandations issues de la littérature, des données et éléments contextuels ainsi que la perspective des différentes parties prenantes. Les sources d'information employées pour répondre aux questions d'évaluation pour chacune des dimensions sont décrites ci-dessous et résumées dans le tableau 1.

2.1 Données scientifiques

Trois revues systématiques de la littérature scientifique d'études primaires ont été réalisées (dimension clinique). Ces revues avaient pour objectifs d'évaluer, chez les femmes en pérимénopause et en postménopause, 1) les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie; 2) si la mesure de la concentration sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone avant ou durant la prise d'une hormonothérapie systémique pouvait améliorer la prise en charge comparativement à une ordonnance ou un ajustement sans dosage; 3) l'association entre la concentration sérique d'estradiol, d'estrone et de progestérone et les manifestations cliniques liées à la ménopause selon la prise ou non d'hormonothérapie.

2.2 Information et recommandations issues de la littérature

Une revue systématique des documents qui présentent de l'information ou des recommandations cliniques sur l'hormonothérapie chez les femmes en pérимénopause ou postménopause a été effectuée afin de documenter les aspects à considérer dans la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie (dimension clinique).

Pour documenter les dimensions socioculturelle et populationnelle, des revues narratives de la littérature ont été réalisées. Ces revues visaient à documenter 1) certains aspects historiques et culturels ainsi que les positions publiques et politiques concernant l'usage de l'hormonothérapie (dimension socioculturelle), 2) les perceptions des femmes et des professionnels de la santé concernant l'usage de l'hormonothérapie (dimension populationnelle).

2.3 Données et éléments contextuels

La dimension économique a été documentée en vérifiant les coûts des hormones disponibles au Québec via la *Liste des médicaments* couverts par le régime public d'assurance médicaments ou la base de données des assureurs privés IQVIA - Canadian Drugstore & Hospital Purchases (CDH), le cas échéant. Pour connaître les produits disponibles au Canada, de même que les indications de remboursement au Québec, la *Liste des médicaments* de Santé Canada et les listes des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec ont été consultées. Les monographies ont également été examinées (dimension clinique).

2.4 Perspective des parties prenantes

Pour recueillir la perspective des parties prenantes sur l'ensemble des dimensions évaluées dans le cadre de ces travaux, plusieurs consultations ont été réalisées. Les parties prenantes consultées sont décrites ci-dessous.

Informateurs clés

Des cliniciens de différentes disciplines ont été consultés au début du projet afin de documenter les enjeux et controverses en cours.

Comité consultatif

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou la perspective clinique nécessaire aux travaux était constitué de 18 cliniciens ou chercheurs de différentes spécialités et expertises, notamment de médecins de famille, d'obstétriciens-gynécologues, d'infirmières, de pharmaciens, d'une cardiologue, d'une endocrinologue et d'un épidémiologiste.

Comité de suivi

Le comité de suivi, mandaté pour contribuer aux orientations initiales et à la détermination d'enjeux, a apprécié l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations élaborées puis il a collaboré à la diffusion des travaux. Ce comité était constitué de représentants des organisations québécoises suivantes : l'Association des cardiologues du Québec, l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec, l'Association des médecins endocrinologues du Québec, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires, le Collège québécois des médecins de famille, le Collège des médecins du Québec, la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec.

Comité délibératif permanent en santé – modes d'intervention en santé

Le Comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé de l'INESSS a également été consulté afin de discuter des enjeux particuliers liés à ce projet, notamment en lien avec la complexité de l'analyse des données scientifiques, les perspectives divergentes de différents groupes professionnels ainsi que les enjeux et défis liés à la diffusion de l'information et des outils destinés aux différents publics cibles. Ce comité comprend 14 membres réguliers et il est composé de scientifiques, de cliniciens, d'éthiciens, de gestionnaires et de citoyens.

Professionnels de la santé

Au total, 109 professionnels de la santé de première ligne ont répondu au questionnaire qui visait à recueillir leur perspective et leurs besoins relatifs à la prescription de l'hormonothérapie. Parmi eux, 12 avaient une pratique professionnelle axée spécifiquement sur la prise en charge de la ménopause. De plus, un groupe de discussion, comprenant huit professionnels de la santé, a été mis sur pied afin d'approfondir les réponses au questionnaire et d'aborder, entre autres, les obstacles et les facilitateurs à la prescription de l'hormonothérapie.

Femmes en périménopause ou en postménopause

Au total, 1 967 personnes qui vivent, vivront au cours des prochaines années ou ont vécu une ménopause ont répondu au questionnaire qui visait à récolter de l'information sur leurs perceptions et connaissances à l'égard de la ménopause et de l'hormonothérapie ainsi que sur leurs besoins en matière d'information.

Lecteurs externes et futurs utilisateurs

L'ensemble des livrables produits dans le cadre de ces travaux a été envoyé à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des documents. De plus, 12 futurs utilisateurs potentiels (professionnels de la santé) ont été consultés afin de valider la qualité globale de l'outil d'aide à la prise en charge et de l'outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie, la clarté et la complétude de l'information présentée ainsi que l'applicabilité de ces outils en contexte de pratique clinique.

Deux groupes de discussion ont été mis sur pied avec cinq femmes qui vivent ou ont vécu la ménopause afin de commenter le feuillet d'information qui leur est destiné. Finalement, vingt futures utilisatrices potentielles ont été consultées afin de commenter la qualité globale de ce feuillet, sa clarté et la complétude de l'information présentée.

2.5 Intégration des savoirs

L'ensemble de l'information colligée est présentée au cœur de ce rapport ([section 3](#)). La [section 3.1](#) rappelle certains aspects historiques et culturels ainsi que les positions publiques et politiques concernant l'usage de l'hormonothérapie (dimension socioculturelle). La [section 3.2](#) met en lumière les perceptions des femmes et des professionnels de la santé concernant l'usage de l'hormonothérapie, issues de la littérature et des consultations réalisées (dimension populationnelle).

La dimension clinique ([section 3.3](#)) est subdivisée en deux parties. Les résultats de la revue systématique d'études primaires sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie sont d'abord présentés. Ensuite, la section sur la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie résume l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, des éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes. Cette section inclut également les résultats de la revue systématique sur le dosage des hormones sériques.

Finalement, les enjeux professionnels et organisationnels concernant la prise en charge des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause ainsi que l'accès à l'hormonothérapie, soulevés lors des diverses consultations, de même que les coûts d'acquisition des préparations d'hormonothérapie sont présentés aux sections [3.4](#) et [3.5](#) (dimensions organisationnelle et économique).

Pour chacune des dimensions documentées, les principaux constats, incertitudes et enjeux ont ainsi pu être identifiés. Les recommandations cliniques formulées reposent sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve en tenant compte des données scientifiques, de l'information et des recommandations tirées de la littérature consultée, des données et éléments contextuels ainsi que de la perspective de chacune des différentes parties prenantes. Elles ont été formulées avec l'aide des membres du comité consultatif.

Tableau 1 Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation, selon la dimension

Dimensions	Données scientifiques, information et recommandations issues de la littérature			Données et éléments contextuels			Perspectives des parties prenantes ² (consultations)		
	Revue systématique de documents comprenant de l'information et des recommandations cliniques	Revue systématiques d'études primaires	Revue narrative de la littérature ¹	Documents de ministères, organismes gouvernementaux, paragouvernementaux, institut de santé publique québécois	Documents d'agence réglementaire (santé Canada)	Listes de médicaments RAMQ et IQVIA-CDH	Femmes en périménopause ou en postménopause	Professionnels de la santé de 1 ^{re} ligne	Comité consultatif, Comité de suivi, Comité délibératif permanent, lecteurs externes, futurs utilisateurs, informateurs clés
Dimension socioculturelle			X	X					X
Dimension populationnelle			X				X	X	X
Dimension clinique	X	X			X	X		X	X
Dimension organisationnelle				X		X	X	X	X
Dimension économique						X			X

IQVIA-CDH : IQVIA - Canadian Drugstore & Hospital Purchases; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

¹ Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue ayant pour objectif de « *présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique* » [8].

² Différentes perspectives ont été obtenues dans le cadre de ces travaux, dont celles des parties prenantes suivantes : 4 informateurs clés, 18 membres du comité consultatif, 9 membres du comité de suivi, 14 membres du Comité délibératif permanent — modes d'intervention en santé, des femmes en périménopause ou en postménopause (1 967 ont répondu au questionnaire, 5 ont participé aux travaux du groupe de discussion), de professionnels de la santé (109 ont répondu au questionnaire, 8 ont participé aux travaux du groupe de discussion), 3 lecteurs externes, 12 futurs utilisateurs des outils cliniques (professionnels de la santé) et 26 futures utilisatrices du feuillet d'information destiné aux femmes en périménopause ou en postménopause. La description complète des parties prenantes consultées et des modalités de consultation est présentée à l'annexe A de ce document.

3 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section regroupe la synthèse des données scientifiques, de l'information et des recommandations tirées de la littérature consultée, des éléments contextuels et de la perspective de différentes parties prenantes consultées.

3.1 Dimension socioculturelle

Certains aspects historiques et culturels ainsi que les positions publiques et politiques concernant l'usage de l'hormonothérapie ont été soulevés dans la littérature et lors des diverses consultations auprès des parties prenantes.

3.1.1 Information tirée des documents retenus

3.1.1.1 Aspects historiques et culturels : commercialisation et usage de l'hormonothérapie

La commercialisation des hormones pour le soulagement des manifestations cliniques liées à la ménopause a débuté dans les années 1930 [9]. L'utilisation des estrogènes conjugués équins seuls chez les femmes ménopausées a connu une croissance jusqu'en 1975, alors que la communauté scientifique a décrié l'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées [9]. La commercialisation des progestagènes à la fin des années 1980, reconnues pour contrer l'hyperplasie endométriale secondaire à l'administration d'estrogènes, a mené à l'utilisation répandue de l'hormonothérapie combinée, présentée comme étant une option de santé préventive [9]. Néanmoins, des doutes ont persisté quant aux bénéfices préventifs de l'hormonothérapie, notamment au sujet de la diminution du nombre des événements cardiovasculaires rapportée dans certaines études observationnelles [9-11]. C'est avec l'objectif de répondre à cette question que deux essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ont été amorcés au début des années 1990 [10, 11].

La publication des résultats de l'étude *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) en 1998 indiquait que l'hormonothérapie combinée entraînait une augmentation du nombre des événements thromboemboliques au cours de l'année suivant la répartition aléatoire chez les femmes en postménopause qui avaient un antécédent confirmé d'événement cardiovasculaire [9, 10]. En 2002, l'étude *Women's Health Initiative* (WHI), menée auprès de femmes en postménopause sans antécédent d'événement cardiovasculaire ou de cancer, est interrompue prématurément en raison d'un excès de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques survenus chez les femmes traitées avec les estrogènes conjugués et l'acétate de méthoxyprogestérone, en comparaison avec les femmes qui prenaient un placebo [12]. La publication des résultats préliminaires de l'étude WHI a mené à la cessation de

plus 60 % des ordonnances d'hormonothérapie aux États-Unis [13]. En Ontario, la prescription de l'hormonothérapie a chuté de 32 % en un an [14].

Des analyses plus approfondies des résultats initiaux de l'étude WHI ont été effectuées durant les années qui ont suivi sa publication. Bien que plusieurs nuances concernant la validité des conclusions originales de cette étude aient été publiées, leur effet sur la perception du risque est resté [15, 16]. Les femmes en péri-ménopause ou en postménopause ainsi que les prescripteurs craignaient l'hormonothérapie, notamment en raison du risque accru de cancer du sein [17]. En conséquence, l'hormonothérapie a peu à peu disparu de la formation des professionnels de la santé, ce qui a engendré une perte d'expertise dans ce domaine. Selon deux études, l'une américaine et l'autre australienne, certains concepts semblent peu abordés dans la formation initiale des médecins, comme la physiopathologie de la ménopause et les risques et bénéfices de l'hormonothérapie [17, 18]. Selon le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'impact négatif de la publication des résultats préliminaires de l'étude WHI sur la perception des risques associés à l'hormonothérapie constituerait, encore à ce jour, un obstacle au traitement des manifestations cliniques associées à la péri-ménopause et à la postménopause [19].

3.1.2 Perspective des parties prenantes

3.1.2.1 Positions publique et politique : couverture médiatique et accès à l'hormonothérapie

En 2021, par le biais d'une couverture médiatique importante, l'intérêt pour la ménopause et l'hormonothérapie dite bio-identique a été stimulé dans la population québécoise. Selon certaines parties prenantes, la ménopause était généralement peu abordée en clinique avant que ce sujet ne soit mis de l'avant par les médias.

La médiatisation de l'usage de l'hormonothérapie dite bio-identique a entraîné un engouement pour ce traitement et une augmentation considérable du nombre des consultations médicales pour l'obtenir. De plus, certains aspects de la prise en charge clinique qui ont été médiatisés ne faisaient pas l'unanimité au sein de la communauté médicale, notamment le suivi du taux d'hormones sériques afin d'ajuster les doses d'hormones ainsi que l'usage de préparations magistrales. Ces éléments devaient être clarifiés à la lumière de la littérature scientifique et de la consultation élargie de différentes parties prenantes.

Selon certaines parties prenantes, l'usage du terme « hormonothérapie bio-identique », popularisé dans les médias, serait ambigu. Ce terme porte à croire que ces hormones sont des produits de santé naturels, alors qu'elles sont synthétisées en laboratoire par l'industrie pharmaceutique pour obtenir une structure moléculaire identique à celle des hormones fabriquées par le corps humain.

Des enjeux relatifs à l'accès inéquitable à certaines hormones ont également été soulignés dans les médias. Jusqu'en mai 2022, les hormones dites bio-identiques se trouvaient à la section d'exception de la *Liste des médicaments* couverts par le régime général d'assurance médicaments du Québec. À la suite d'actions entamées par le ministère de la Santé et des Services sociaux afin de réduire les coûts de deux hormones, soit le 17 β -estradiol sous forme de gel transdermique et la progestérone micronisée [20], les critères de remboursement ont été éliminés.

CONSTATS — DIMENSION SOCIOCULTURELLE

Les constats dégagés sont issus de la triangulation de l'information provenant des documents retenus, des éléments contextuels et de la perspective des différentes parties prenantes.

- L'utilisation de l'hormonothérapie semble encore limitée par les perceptions négatives au sujet des risques pour la santé, à la suite de l'étude WHI publiée au début des années 2000;
- Une couverture médiatique importante au Québec en 2021 et 2022 a suscité un engouement pour l'hormonothérapie dite bio-identique dans la population québécoise, ainsi que des actions par le MSSS menant à un élargissement de l'accès à ce type de traitement.

3.2 Dimension populationnelle

3.2.1 Information tirée des documents retenus

Une revue narrative de la littérature portant sur les perceptions des femmes concernées par la ménopause et l'hormonothérapie a été réalisée. Au total, neuf documents ont été retenus, dont six études scientifiques et trois guides de pratique clinique. Une revue narrative de la littérature sur les perceptions des professionnels de la santé a également été effectuée. Trois études scientifiques ont été retenues.

3.2.1.1 Perception des femmes concernées par la ménopause

Selon l'information recensée dans la littérature, les connaissances des femmes sur la ménopause et ses manifestations cliniques semblent varier. Certaines manifestations cliniques, comme la perte de la fonction reproductive ou les bouffées de chaleur, semblent assez bien connues, alors que les manifestations cliniques à long terme le sont moins [21, 22]. Beaucoup de femmes ne se sentent pas suffisamment préparées à la ménopause [23, 24].

De la même manière, les connaissances et l'acceptabilité associées à l'hormonothérapie peuvent varier chez les femmes selon les études [21, 22, 24]. L'hormonothérapie semble perçue de manière négative selon deux études, l'une américaine et l'autre australienne [22, 24]. Cependant, chez les femmes qui ont une qualité de vie significativement compromise par la ménopause, l'hormonothérapie est perçue de manière beaucoup plus

positive [25]. La raison principale qui pousse les femmes à ne pas recourir à l'hormonothérapie est la perception de la ménopause comme étant une étape physiologique normale de la vie reproductive, qui ne nécessite pas de traitement pharmacologique [21, 22, 26]

3.2.1.2 Perception des professionnels de la santé

Selon une étude menée au Royaume-Uni, les médecins de première ligne disent ou semblent manquer de connaissances sur les manifestations cliniques de la ménopause, dont seuls les symptômes vasomoteurs paraissent bien connus [27]. L'hormonothérapie semble également méconnue [17, 27]. Selon les auteurs, cette lacune est à l'origine d'un manque de confiance associé à la prescription de l'hormonothérapie [27].

D'autres obstacles à la prescription s'ajoutent au manque de connaissances, soit : la perception que la ménopause n'est pas une maladie mais un processus naturel, le temps de consultation limité [27] et les antécédents familiaux de cancer du sein ou de maladies cardiovasculaires [17]. Par ailleurs, une revue fait ressortir que certains médecins sont réticents à prescrire l'hormonothérapie à leurs patientes, même s'ils sont en faveur pour eux-mêmes ou pour leur partenaire [28].

3.2.2 Perspective des parties prenantes

3.2.2.1 Femmes en périménopause ou en postménopause

Au total, 1967 personnes qui ont vécu, vivent ou vivront la ménopause ont répondu au questionnaire de l'INESSS qui visait à récolter de l'information sur leurs perceptions et connaissances à l'égard de la ménopause et de l'hormonothérapie ainsi que sur leurs besoins en termes d'information. Les détails de cette consultation sont présentés à l'annexe G du document *Annexes complémentaires 1*.

La majorité des personnes consultées dans le cadre de ce projet sont favorables à l'usage de l'hormonothérapie. La majorité estime que l'hormonothérapie procure des bénéfices, alors que moins de la moitié des participantes soulignent qu'elle comporte des risques ou des inconvénients. Les principaux bénéfices de l'hormonothérapie perçus sont : la régularisation des cycles menstruels et la diminution des manifestations cliniques telles que les bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, fatigue, sécheresse vaginale, troubles du sommeil, gain de poids, variations de l'humeur, symptômes anxieux ou dépressifs, « brouillard mental » et baisse de la libido. Les personnes consultées ont ajouté comme bénéfice potentiel de l'hormonothérapie le soulagement des symptômes suivants : symptômes urinaires, perte de cheveux, problèmes de peau, palpitations, maux de tête ou migraines et douleurs articulaires ou musculaires. Elles ont également mentionné les bénéfices suivants : redevenir soi-même (« retrouver sa vie d'avant »; « retrouver sa joie de vivre »; « se réapproprier sa vie »); prévenir l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires et certains cancers et améliorer la qualité de vie.

Les principaux risques et les inconvénients nommés concernaient l'augmentation du risque de cancer du sein et de thromboembolie ainsi que le gain de poids. Parmi les personnes consultées, plusieurs sont d'avis que l'hormonothérapie présente des risques seulement si les hormones ne sont pas prises à la bonne dose. Également, elles estiment que le risque de cancer est faible s'il n'y a pas d'antécédent familial. Plusieurs ont aussi affirmé se sentir rassurées par les hormones dites bio-identiques, car elles considèrent qu'elles présentent moins de risques pour la santé.

Les personnes consultées ont souligné avoir besoin de plus d'information sur la ménopause et l'hormonothérapie, notamment sur les thèmes suivants : les phases de la ménopause; les manifestations cliniques liées à la ménopause (surtout celles à long terme); l'âge à l'apparition des manifestations cliniques; la définition de l'hormonothérapie; les risques et bénéfices de l'hormonothérapie; le suivi et l'ajustement des traitements; la durée du traitement; les coûts du traitement; les types d'hormonothérapie; la différence entre les hormones classiques et les hormones bio-identiques; le recours à la testostérone et le dosage sérique des hormones.

Parallèlement, certaines personnes consultées ont rapporté ne pas se sentir écoutées par leur médecin lorsqu'elles abordent la ménopause et les manifestations cliniques dont elles souffrent ou lorsqu'elles souhaitent discuter de la possibilité d'amorcer l'hormonothérapie.

3.2.2.2 Professionnels de la santé de première ligne

Au total, 109 professionnels de la santé de première ligne ont répondu au questionnaire de l'INESSS qui visait à recueillir leur perspective et leurs besoins relatifs à la prescription de l'hormonothérapie. Parmi ces professionnels de la santé, 12 avaient une pratique professionnelle axée spécifiquement sur la prise en charge de la ménopause, 52 étaient des médecins de famille; 6 des médecins spécialistes (obstétrique-gynécologie; psychiatrie); 39 des infirmières et 12 des pharmaciens. De plus, un groupe de discussion comprenant huit professionnels dont sept médecins de famille et une infirmière a été mis sur pied afin d'approfondir les réponses au questionnaire et d'aborder, entre autres, les obstacles et facilitateurs relativement à la prescription de l'hormonothérapie. Les détails de cette consultation par questionnaire sont présentés à l'annexe G du document *Annexes complémentaires 1*.

Une grande majorité des professionnels de la santé de première ligne consultés se disent favorables à l'hormonothérapie et sont d'avis que celle-ci comporte principalement des bénéfices et peu de risques. Parallèlement, ils considèrent qu'il existe quelques ou peu de contre-indications absolues associées à l'hormonothérapie. Ils ont également mentionné que le temps de consultation, le besoin de connaissances et de formation des professionnels de première ligne ainsi que le statut de remboursement des hormones constituent des obstacles à la prescription. Selon eux, les recommandations cliniques provenant des sociétés médicales et savantes sont encore trop restrictives. L'approche préconisée dans ces documents ferait en sorte qu'une minorité de femmes correspondrait à la catégorie des femmes visées par les recommandations – p. ex. femmes récemment ménopausées de moins de 60 ans, sans comorbidités,

souffrant de symptômes vasomoteurs inconfortables. Ils mentionnent également qu'il existe des tabous à déconstruire concernant la prise d'hormones, notamment l'âge auquel les femmes peuvent commencer les traitements.

CONSTATS — DIMENSION POPULATIONNELLE

Les constats dégagés sont issus des données provenant des documents retenus et de la perspective des différentes parties prenantes.

- Selon l'information recensée dans la littérature, les connaissances à l'égard de la ménopause et de l'hormonothérapie semblent être variables selon les femmes. L'acceptabilité du recours à l'hormonothérapie semble également varier selon les femmes.
- La raison principale du refus de recourir à l'hormonothérapie est la perception que la ménopause est une étape normale de la vie reproductive qui ne nécessite pas un traitement pharmacologique.
- La majorité des femmes qui ont répondu au questionnaire de l'INESSS estiment que les bénéfices associés à l'hormonothérapie surpassent les risques. Elles ont mentionné un besoin d'information sur la ménopause et l'hormonothérapie.
- La majorité des professionnels québécois de la santé consultés estiment que l'hormonothérapie comporte principalement des bénéfices et peu de risques. De plus, ils indiquent le temps de consultation, le besoin de connaissances et de formation ainsi que le statut de remboursement des hormones comme étant des obstacles à la prescription de l'hormonothérapie.
- L'information issue de la littérature et celle provenant des consultations par questionnaire et des travaux du groupe de discussion semblent différer en ce qui concerne l'acceptabilité de l'hormonothérapie, autant pour les femmes que pour les professionnels de la santé. Le contexte médiatique québécois ainsi que l'existence d'un biais de représentation peuvent expliquer cette différence. En effet, les personnes qui ont participé aux consultations de l'INESSS avaient majoritairement un intérêt pour l'hormonothérapie et y étaient favorables.

3.3 Dimension clinique

3.3.1 Bénéfices et risques de l'hormonothérapie

Une revue systématique de la littérature scientifique d'études primaires a été réalisée afin d'évaluer les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie chez les femmes en périménopause et en postménopause.

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les résultats d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles dans la littérature au moment de la réalisation des travaux. Le niveau de preuve, évalué avec l'outil *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), se traduit par l'utilisation de temps de verbes différents selon le niveau de

preuve – p. ex. *diminue* traduit un niveau de preuve plus élevé que *diminuerait*. La méthodologie utilisée pour l'appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt est décrite à l'[annexe A](#) du présent document.

3.3.1.1 Description des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de repérer 19 105 documents. À la suite du processus de sélection, 290 documents concernant les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie durant la périménopause et la postménopause ont été retenus. De ce nombre, 103 sont des ECRA et 187 sont des études observationnelles.

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la recherche de la littérature grise, sous forme de diagramme PRISMA, la liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion ainsi que la description et l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus sont présentés dans le document *Annexes complémentaires 3* (figure B-1, tableaux B-1 à B-3, figures F-1 à F-146). Il est important de noter que les données analysées s'appliquent majoritairement aux femmes en postménopause et que peu d'études incluaient des femmes en périménopause. De plus, les analyses effectuées selon les voies d'administration des molécules individuelles (17 β -estradiol oral, 17 β -estradiol transdermique) sont peu nombreuses, et le niveau de preuve qui en découle est généralement très faible ou faible. Les tableaux d'extraction de l'information, des caractéristiques des études primaires retenues et des données scientifiques sont consultables sur demande.

3.3.1.2 Information tirée de la revue systématique des études primaires

3.3.1.2.1 Fréquence des bouffées de chaleur

Les effets de l'hormonothérapie sur la fréquence des bouffées de chaleur vasomotrices présentés dans ce document proviennent de 22 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [29-50], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause, en postménopause et parfois sur une population au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 6) [36-39, 43, 44], en Europe (n = 12) [29, 32-34, 40-42, 45-49], en Asie (n = 1) [30], en Amérique du Sud (n = 1) [50] et deux études internationales portaient sur plus d'un pays [31, 35]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.1.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur la fréquence des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène autre que l'acétate de médroxyprogestérone (AMP) : l'effet lié à l'exposition diminuerait la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (différence significative entre les autoévaluations ou la fiche journalière, - 9,51 vs - 5,54, écart-type de 0,68, $p < 0,001$) [38]	Faible
- 17β-estradiol oral combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition diminue la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (diminution de la fréquence des bouffées de chaleur, de 68 à 73 % [selon la dose 0,5/100 mg/j ou 1/100 mg/j] vs 52 %, $p < 0,05$) [36]	Modéré
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur la fréquence des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (RC [rapport de cotes] de 0,28, IC95 % : 0,21 à 0,37, $p < 0,001$) ou une utilisation de 60 mois (RC de 0,2, IC95 % : 0,14 à 0,28) [45, 46]	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (variation d'effet significative sur la prévalence des symptômes, - 15, IC99,9 % : - 18 à - 12, $p < 0,001$) [47]	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence significative entre les autoévaluations ou la fiche journalière, $p < 0,05$) [44]	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence significative entre les autoévaluations ou la fiche journalière) - 2,57, $p = 0,01$) [37]	Faible

3.3.1.2.1.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur la fréquence des bouffées de chaleur chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec une utilisation de 3 mois (différence significative entre les fiches journalières, T0-T3 mois : 44,3 à 11,8 vs 41,4 à 19,4, différence de 10,46 [écart-type de 2,79 à 18,14], $p = 0,0025$) ou 6 mois (différence significative entre les fiches journalières, $p = 0,0097$) [30, 32, 40]	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur la fréquence des bouffées de chaleur chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec une utilisation de 12 mois (différence significative entre les fiches journalières, $p < 0,05$) [44]	Faible

3.3.1.2.1.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur la fréquence des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec une utilisation de 3 mois (différence significative entre les fiches journalières, 2,86 vs 13,59/j, $p < 0,0005$ et $p < 0,001$) [34, 43]	Faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec une utilisation de 1,5 mois (différence significative entre le nombre de jours avec le symptôme, $p = 0,003$) [48]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo intramusculaire avec une utilisation de 4 mois (différence significative entre la prévalence des symptômes, diminution de 37 % vs 12 % $p < 0,01$) [49]	Très faible
Effet de l'usage actuel du bazedoxifène-estrogènes conjugués (BZE-EC) sur la fréquence des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- BZE-EC : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec une utilisation de 3 mois (différence significative entre les fiches journalières, $p < 0,05$) [35]	Faible
Effet de l'usage actuel de la progestérone micronisée seule sur la fréquence des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- Progestérone micronisée seule : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec une utilisation de 2 mois (différence significative entre les fiches journalières, $p = \text{NS}$ [non significatif]) [42]	Faible

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur la fréquence des bouffées de chaleur ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été rapportés dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-1 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LA FRÉQUENCE DES BOUFFÉES DE CHALEUR

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des symptômes vasomoteurs de modérés à intenses, l'usage du 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestine durant 3 mois entraînerait une diminution du nombre moyen de bouffées de chaleur de modérées à intenses d'environ 10 par jour comparativement à 6 par jour avec l'usage d'un placebo (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause qui ont des symptômes vasomoteurs, l'usage du 17 β -estradiol oral combiné à la progestérone micronisée durant 3 mois entraîne une diminution relative du nombre moyen de bouffées de chaleur de 68 % à 73 % selon la dose comparativement à 52 % avec l'usage d'un placebo (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 12 mois entraînerait une diminution des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve de faible à modéré).
- La diminution relative du nombre de bouffées de chaleur serait d'environ 94 % chez les femmes en postménopause qui prennent des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 12 mois comparativement à 66 % chez les femmes en postménopause qui prennent un placebo (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause hystérectomisées qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage du 17 β -estradiol transdermique seul durant 3 mois entraînerait une diminution relative du nombre moyen de bouffées de chaleur d'environ 73 % comparativement à 53 % avec l'usage d'un placebo (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes en postménopause hystérectomisées qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage des estrogènes conjugués seuls durant 12 mois entraînerait une diminution des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause qui ont des symptômes vasomoteurs de modérés à intenses, l'usage de la tibolone durant 1 à 4 mois entraînerait une diminution des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve de très faible à faible). La diminution relative du nombre de bouffées de chaleur serait d'environ 37 % chez les femmes en postménopause qui prennent la tibolone durant 4 mois comparativement à 12 % chez les femmes en postménopause qui prennent un placebo (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage de bazédoxifène/estrogènes conjugués durant 3 mois entraînerait une diminution significative des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage de progestérone micronisée seule durant 2 mois n'entraînerait pas une diminution significative de leurs bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve faible).

3.3.1.2.2 Intensité des bouffées de chaleur

Les effets de l'hormonothérapie sur l'intensité des bouffées de chaleur vasomotrices présentés dans ce document proviennent de 15 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [31, 35-39, 43, 44, 48, 50-55], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause, en postménopause et parfois sur une population au statut ménopausique aux États-Unis (n = 9) [36-39, 43, 44, 51-53], en Europe (n = 3) [48, 54, 55], en Amérique du Sud (n = 1) [50] et deux études internationales ont été réalisées dans plus d'un pays [31, 35]. Le niveau de preuve varie de très faible à élevé.

3.3.1.2.2.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur l'intensité des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition diminue l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (différence significative entre les autoévaluations ou la fiche journalière, p < 0,05) [36]	Modéré
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (différence significative entre les échelles de Likert, score moyen [T0-T3 mois] de 1,38 à 0,44 vs 1,39 à 0,89, différence de moyenne de - 0,93 vs - 0,48, p < 0,001) [53]	Faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués combinés à la progestérone micronisée avec un usage de 11 mois (score moyen [T0-T11 mois] de 1,38 à 0,44 vs 1,37 à 0,99, différence de moyenne de - 0,93 vs - 0,98, p = 0,343) [53]	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur l'intensité des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (RC de 0,23, IC95 % : 0,17 à 0,29, p < 0,001) [51]	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (variation d'effet significative avec une échelle d'évaluation à trois points, p = 0,04) [37]	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence significative entre les fiches journalières, p < 0,05) [44]	Faible

3.3.1.2.2.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur l'intensité des bouffées de chaleur chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur l'intensité des bouffées de chaleur chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence significative entre les fiches journalières, p < 0,05) [44]	Faible
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminue l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (RR [risque relatif] de 0,51, IC95 % : 0,43 à 0,62) [52]	Élevé

3.3.1.2.2.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur l'intensité des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 6 mois (différence significative entre les échelles d'évaluation à 5 points, $p < 0,01$) [56]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (différence significative entre les fiches journalières, $p < 0,001$) [43]	Faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo hebdomadaire avec un usage de 3 mois (différence significative entre les échelles d'évaluation à 4 points, $p < 0,01$ et $p < 0,001$) [48, 55]	Très faible
- Estradiol oral avec la noréthindrone : l'effet lié à l'exposition diminue l'intensité comparativement à la tibolone avec un usage de 11 mois (différence significative entre les échelles d'évaluation à 5 points, T0-T11 mois de 3,13 à 1,25 [E2+NETA] vs 3,05 à 1,56 [tibolone], $p < 0,001$) [54]	Modéré
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur l'intensité des bouffées de chaleur	Niveau de preuve
- BZE-EC : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (différence significative entre les fiches journalières, $p < 0,001$) [35]	Faible

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur l'intensité des bouffées de chaleur ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-2 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR L'INTENSITÉ DES BOUFFÉES DE CHALEUR

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des symptômes vasomoteurs, l'usage depuis 3 mois du 17β -estradiol oral combiné à la progestérone micronisée entraîne une diminution de l'intensité des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve modéré).
- Chez les femmes en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage depuis 3 mois du 17β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée entraînerait une diminution relative de l'intensité des bouffées de chaleur d'environ 68 % comparativement à 36 % pour l'usage d'un placebo (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des symptômes vasomoteurs ou des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage d'estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 12 mois entraînerait une diminution significative de l'intensité des bouffées de chaleur

de modérées à intenses comparativement au placebo (niveau de preuve de faible à modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause, l'usage d'estrogènes conjugués seuls durant 12 mois entrainerait une diminution significative de l'intensité des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve faible et élevé). Plus spécifiquement chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage des estrogènes conjugués seuls entraine une diminution de 49 % des bouffées de chaleur de modérées à intenses durant 12 mois comparativement au placebo (niveau de preuve élevé).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause qui présentent ou non des symptômes ménopausiques, l'usage de tibolone durant 3 à 6 mois entrainerait une diminution de l'intensité des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve de très faible à faible).
- Chez les femmes en postménopause qui présentent des symptômes ménopausiques, l'usage de tibolone durant 11 mois entraine une diminution relative de l'intensité des bouffées de chaleur de 49 % comparativement à 60 % avec l'usage d'estradiol oral associé à la noréthindrone (niveau de preuve modéré).
- Chez les femmes en postménopause, l'usage du bazédoxifène/estrogènes conjugués durant 3 mois entrainerait une diminution de l'intensité des bouffées de chaleur comparativement au placebo (niveau de preuve faible).

3.3.1.2.3 Fréquence des sueurs nocturnes

Les effets de l'hormonothérapie sur l'intensité des sueurs nocturnes vasomotrices présentés dans ce document proviennent d'un ECRA qui compare l'hormonothérapie au placebo [47], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Cette étude a été effectuée chez des femmes en postménopause en Europe (n = 1) [47]. Le niveau de preuve est modéré.

3.3.1.2.3.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur la fréquence des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur la fréquence des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue la fréquence comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (variation d'effet sur la prévalence, - 9, IC99 % : - 13 à - 6, p < 0,001) [47].	Modéré

3.3.1.2.3.2 Hormonothérapie avec œstrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec œstrogène seul dite bio-identique sur la fréquence des sueurs nocturnes chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec œstrogène seul classique sur la fréquence des sueurs nocturnes chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

3.3.1.2.3.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur la fréquence des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur la fréquence des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur la fréquence des sueurs nocturnes ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage et l'âge à l'amorce du traitement ainsi que la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-3 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LA FRÉQUENCE DES SUEURS NOCTURNES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'usage d'œstrogènes conjugués combinés à de l'acétate de médroxyprogestérone durant 12 mois entraîne une diminution de la fréquence des sueurs nocturnes comparativement au placebo (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie œstrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie œstrogène seul classique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Autres types d'hormonothérapie

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

3.3.1.2.4 Intensité des sueurs nocturnes

Les effets de l'hormonothérapie sur l'intensité des sueurs nocturnes vasomotrices présentés dans ce document proviennent de 4 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [34, 51-53], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en péri-ménopause, postménopause et parfois sur une population au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 3) [51-53] et en Europe (n = 1) [34]. Le niveau de preuve varie de faible à élevé.

3.3.1.2.4.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur l'intensité des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois (différence significative entre les échelles de Likert à 4 points, - 0,76 vs - 0,47, p < 0,001) [53]	Faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition serait comparable à celui de l'exposition aux estrogènes conjugués combinés à la progestérone micronisée avec un usage de 3 mois (différence entre les échelles de Likert à 4 points, - 0,76 vs - 0,76, p = 0,919) [53]	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur l'intensité des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (RC de 0,39, IC95 % : 0,31 à 0,49, p < 0,001) [51]	Modéré

3.3.1.2.4.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur l'intensité des sueurs nocturnes chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur l'intensité des sueurs nocturnes chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminue l'intensité comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence significative entre l'incidence des symptômes de modérés à sévères, RR de 0,63, IC95 % : 0,53 à 0,75) [52]	Élevé

3.3.1.2.4.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur l'intensité des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 3 mois (différence entre les échelles de Likert à 5 points, p = NS) [34]	Faible
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur l'intensité des sueurs nocturnes	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur l'intensité des sueurs nocturnes ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage et l'âge à l'amorce du traitement ainsi que la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-4 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR L'INTENSITÉ DES SUEURS NOCTURNES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'usage du 17 β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée durant 3 mois entraînerait une diminution relative de l'intensité des sueurs nocturnes d'environ 68 % comparativement à 44 % avec l'usage d'un placebo (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause qui ont des bouffées de chaleur de modérées à intenses, l'effet du 17 β -estradiol transdermique ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués concernant l'intensité des sueurs nocturnes, lorsque les deux sont combinés à la progestérone micronisée durant 3 mois (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des sueurs nocturnes de modérées à intenses, l'usage d'estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 12 mois entraîne une diminution significative de l'intensité des sueurs nocturnes comparativement au placebo (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes en postménopause hystérectomisées qui ont des sueurs nocturnes de modérées à intenses, l'usage d'estrogènes conjugués seuls durant 12 mois diminue de 37 % l'intensité des sueurs nocturnes comparativement au placebo (niveau de preuve élevé).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone durant 3 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant l'intensité des sueurs nocturnes (niveau de preuve faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.5 Douleurs articulaires

Les effets de l'hormonothérapie sur les douleurs articulaires ou musculaires présentés dans ce document proviennent de 5 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [45, 47, 49, 51, 52], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 2) [51, 52] et en Europe (n = 3) [45, 47, 49]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.5.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur les douleurs articulaires	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur les douleurs articulaires	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition augmente le soulagement des douleurs articulaires comparativement à un placebo durant un suivi de 12 mois (RC de 1,43, IC95 % : 1,24 à 1,64, p < 0,001) [51].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue la prévalence des douleurs articulaires comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi de 12 mois (différence de moyenne de — 7 IC95 % : - 11 à - 2), p < 0,001) [47].	Modéré

3.3.1.2.5.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur les douleurs articulaires chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur les douleurs articulaires ou musculaires chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 12 mois (RR de 0,98, IC95 % 0,93 à 1,03) [52]	Modéré

3.3.1.2.5.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur les douleurs articulaires	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 4 mois (DM, 92,3 % de douleurs vs 88,5 %, p = NS) [49]	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur les douleurs articulaires	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur les douleurs articulaires ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage ainsi que l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-5 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE DOULEURS ARTICULAIRES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause qui ont des douleurs articulaires de modérées à intenses, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone entraîne une augmentation du soulagement (niveau de preuve modéré) et entraînerait une diminution de la prévalence des douleurs articulaires comparativement au placebo (niveau de preuve modéré) durant un suivi de 12 mois.

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui ont des douleurs articulaires de modérées à intenses, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne diffère pas de celui d'un placebo (niveau de preuve modéré) durant un suivi de 12 mois.

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui d'un placebo concernant les plaintes de douleurs articulaires (niveau de preuve très faible) durant un suivi de 4 mois.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.6 Libido, désir sexuel et fonction sexuelle

Les effets de l'hormonothérapie sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle présentés dans ce document proviennent de 11 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [33, 34, 48, 57-64], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 2) [58, 61], en Europe (n = 6) [33, 34, 48, 59, 60, 64] et en Asie (n = 2) [62, 63], et une étude internationale s'est déroulée dans plus d'un pays [57]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.6.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition améliore la fonction sexuelle comparativement à un placebo avec un usage de 18 mois chez une population ménopausée depuis 6 à 36 mois (moyenne des moindres carrés au questionnaire <i>Female Sexual Function Index</i> [FSFI] 0-36, 2,9, IC95 % : 1,1 à 4,6, p = 0,001) [61]	Modéré
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition améliore le niveau d'intérêt pour les relations sexuelles comparativement à un placebo avec un usage de 4 mois chez une population ménopausée depuis 6 à 36 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>McCoy Female Sexuality Scale Questionnaire</i> [MFSQ] — <i>level of interest in sex</i> (1-7), 0,44 vs 0,26, p = 0,006) [58]	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 6 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Female Sexual Function Index</i> [FSFI] 0-36, 1,83 vs — 0,39, p = NS) [63]	Très faible

3.3.1.2.6.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition améliorerait la fréquence du désir sexuel comparativement à l'absence d'hormonothérapie chez une population âgée de 50 à 59 ans (différence de moyenne dans le désir, 0,8 vs - 0,1 j/sem., p < 0,05) [64]	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

3.3.1.2.6.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition améliorerait les fonctions sexuelles comparativement à un placebo avec un usage de 6 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Female Sexual Function Index</i> [FSFI] 0-36, 4,14 vs — 0,39, p = 0,001) [63]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 3 mois (différence de moyenne dans la fréquence du désir, 2,8 vs 2,24, p = 0,08) [34]	Faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 1,5 mois (différence de moyenne entre les échelles d'évaluation à 4 points [perte de la libido], p = 0,06) [48]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition améliorerait les fonctions sexuelles comparativement aux estrogènes conjugués combinés avec de l'AMP avec un usage de 6 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Female Sexual Function Index</i> [FSFI], 4,14 vs 1,83, p < 0,001) [63]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition améliorerait le désir sexuel comparativement aux estrogènes conjugués combinés avec de l'AMP avec un usage de 12 mois (comparaison des scores de désir [nombre de femmes], 12/23 vs 3/23, test chi-carré, p = 0,019) [33]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition améliorerait l'intérêt pour les relations sexuelles comparativement aux estrogènes conjugués combinés avec de l'AMP avec un usage de	Très faible

3 mois (différence de moyenne au questionnaire McCoy <i>Female Sexuality Scale Questionnaire</i> [MFSQ] — <i>Sexual interest subscale</i> (1-7), 1,89 vs 0,73, $p < 0,05$) [62]	
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition améliorerait le désir sexuel comparativement au 17β-estradiol oral combiné avec la noréthindrone avec un usage de 12 mois (différence de moyenne au questionnaire McCoy <i>Female Sexuality Scale Questionnaire</i> [MFSQ], 38,8 % vs 25,7 %, $p < 0,002$) [59]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition améliorerait le désir sexuel comparativement au 17β-estradiol oral combiné avec la noréthindrone avec une utilisation de 12 mois (différence de moyenne au questionnaire McCoy <i>Female Sexuality Scale Questionnaire</i> [MFSQ] 7-49, 0,39, $p < 0,05$) [60]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui du 17β-estradiol transdermique combiné avec la noréthindrone avec une utilisation de 6 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Female Sexual Function Index</i> [FSFI] 0-36, 5,8 vs 4,9, $p = 0,092$) [65]	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle	Niveau de preuve
- BZE-EC : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 3 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>The Arizona Sexual Experience Scale</i> 5-30, - 1,87 vs — 1,34, $p = \text{NS}$) [57]	Très faible

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur la libido, le désir sexuel et la fonction sexuelle ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-6 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LA LIBIDO, LE DÉSIR SEXUEL ET LA FONCTION SEXUELLE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes précocement ménopausées depuis 6 à 36 mois, l'usage du 17 β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée durant 18 mois entraîne une amélioration de la fonction sexuelle comparativement à l'usage d'un placebo (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 6 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la fonction sexuelle et le niveau d'intérêt pour les relations sexuelles (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 6 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la fonction sexuelle et le niveau d'intérêt pour les relations sexuelles (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause hystérectomisées qui ont amorcé l'hormonothérapie entre 50 et 59 ans, l'usage du 17 β -estradiol transdermique seul durant 12 mois entraînerait une amélioration de la fréquence du désir sexuel d'environ 1 journée par semaine comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve très faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du 17 β -estradiol oral.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet des estrogènes conjugués seuls.

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'usage de la tibolone durant 6 mois entraînerait une amélioration des fonctions sexuelles comparativement à l'usage d'un placebo (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone durant 1,5 à 3 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant le désir sexuel ou la perte de libido (niveau de preuve de très faible à faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'usage de la tibolone durant 3, 6 ou 12 mois entraînerait une amélioration des fonctions sexuelles, du désir sexuel ou de l'intérêt pour les relations sexuelles comparativement à l'usage d'estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médoroxyprogesterone (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'usage de la tibolone durant 12 mois entraînerait une amélioration des fonctions sexuelles comparativement à l'usage du 17 β -estradiol oral combiné à la noréthindrone (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone durant 6 mois ne différerait pas de celui du 17 β -estradiol oral combiné à la noréthindrone concernant les fonctions sexuelles (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause avec au moins un symptôme de modéré à intense d'atrophie vulvovaginale, l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués durant 3 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant les fonctions sexuelles (niveau de preuve très faible).

3.3.1.2.7 Troubles du sommeil

Les effets de l'hormonothérapie sur la qualité et la durée du sommeil présentés dans ce document proviennent de 10 ECRA [34, 39, 40, 42, 53, 66-70], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 6) [39, 53, 66-68, 70], en Europe (n = 3) [34, 40, 42] et à l'international (n = 1) [69]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.7.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur les troubles du sommeil	Niveau de preuve
- Estradiol-17β transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition améliore la qualité du sommeil comparativement à un placebo durant un suivi de 4 ans (différence de moyenne au questionnaire <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> [PSQI] <i>Global Score</i> , 4,92 vs 5,69, $p = 0,002$) [53].	Modéré
- Estradiol-17β transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant un suivi médian de 4 ans sur la qualité du sommeil (différence de moyenne ajustée au questionnaire <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> [PSQI] <i>Global Score</i> , - 1,32 (IC 95 % : - 1,64 à - 1,00) vs - 1,27 (IC 95 % : - 1,58 à - 0,95), $p = 0,975$) [53].	Modéré
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur les troubles du sommeil	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition augmente la qualité du sommeil comparativement à un placebo durant un suivi de 12 mois (différence de différence de moyenne de 0,4, écart-type de 0,08, $p < 0,001$) [67].	Modéré

3.3.1.2.7.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur les troubles du sommeil chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estradiol-17β transdermique seul : l'effet lié à l'exposition augmenterait la qualité du sommeil comparativement à un placebo durant un suivi de 3 mois (variation d'effet sur graphique seulement, $p < 0,001$) [40].	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur les troubles du sommeil chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition augmente la qualité du sommeil comparativement à un placebo durant un suivi de 12 mois (différence de différence de moyenne de 0,4, écart-type de 0,08, $p < 0,001$) [66].	Modéré

3.3.1.2.7.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur les troubles du sommeil	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la qualité du sommeil durant un suivi de 3 mois (différence de différence de moyenne à une échelle de 5 points, 3,68 vs 3,51, $p = \text{NS}$) [34].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur les troubles du sommeil	Niveau de preuve
- BZE/EC : l'effet lié à l'exposition améliorerait la qualité du sommeil d'après 1 étude (taille de l'effet - 0,67 IC95 % : - 1 à - 0,33, $p < 0,001$) durant un suivi de 3 mois [69].	Faible
- BZE/EC : l'effet lié à l'exposition améliorerait la qualité du sommeil comparativement à un placebo chez les femmes qui amorcent l'hormonothérapie moins de 5 ans (différence de moyenne ajustée au questionnaire <i>Medical Outcomes Study</i> [MOS], - 18,8 vs - 7,0, $p < 0,001$) ou 5 ans et plus (différence de moyenne ajustée selon la durée de sommeil 22,9 minutes [écart-type de 4,2] vs 10,5 minutes [écart-type de 4,2], $p < 0,05$) après le début de la ménopause durant un suivi de 3 mois [69].	Très faible
- BZE/EC : l'effet lié à l'exposition augmenterait la durée du sommeil comparativement à un placebo chez les femmes qui amorcent l'hormonothérapie moins de 5 ans après le début de la ménopause (différence de moyenne ajustée au questionnaire <i>Medical Outcomes Study</i> [MOS], - 13,0 vs - 1,7, $p < 0,05$), mais l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui du	Très faible

placébo si usage débuté 5 ans et plus après le début de la ménopause (différence de moyenne ajustée selon la durée du sommeil, 16,2 minutes [écart-type de 4,2] vs 12,1 minutes [écart-type de 4,2], p = NS) durant un suivi de 3 mois [69].	
Effet de l'usage actuel de la progestérone micronisée seule sur les troubles du sommeil	Niveau de preuve
- Progestérone micronisée seule : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la durée du sommeil durant un suivi de 2 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>St Mary's Hospital Sleep Questionnaire</i> [SHM], - 0,1 vs - 0,25 p = 0,689) [42].	Faible

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur les troubles du sommeil ont été extraits et analysés selon l'usage actuel, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans les tableaux C-7 et C-8 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LA QUALITÉ ET LA DURÉE DU SOMMEIL

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée entraîne une amélioration de la qualité du sommeil comparativement au placebo durant une période de 4 ans (niveau de preuve modéré).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée ne diffère pas de celui des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone concernant la qualité du sommeil durant une période de 4 ans (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone entraîne une amélioration de la qualité du sommeil comparativement à un placebo durant une période de 12 mois (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique seul entraînerait une amélioration de la qualité du sommeil comparativement au placebo durant une période de 3 mois (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls entraîne une amélioration de la qualité du sommeil comparativement à un placebo durant une période de 12 mois (niveau de preuve modéré).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la qualité du sommeil de la dernière nuit durant une période de 3 mois (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'usage du bazédoxifène combiné aux estrogènes conjugués entraînerait une amélioration de la qualité du sommeil comparativement au placebo durant une période de 3 mois (niveau de preuve de très faible à faible).
- Chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie moins de 5 ans après le début de la ménopause, l'usage du bazédoxifène combiné aux estrogènes conjugués entraînerait une augmentation de la durée du sommeil comparativement au placebo durant une période de 3 mois (niveau de preuve très faible). Toutefois, cet effet serait nul chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie 5 ans et plus après le début de la ménopause (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée seule ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la durée du sommeil durant une période de 2 mois (niveau de preuve faible).

3.3.1.2.8 Symptômes généraux d'instabilité émotionnelle

Les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle présentés dans ce document proviennent de 6 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [47, 48, 51, 52, 58, 71], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 3) [51, 52, 58], en Europe (n = 2) [47, 48] et en Asie (n = 1) [71]. Le niveau de preuve varie de très faible à élevé.

3.3.1.2.8.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 12 mois (RC de 0,99, IC95 % : 0,75 à 1,31, p = 0,94) [51]	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo avec un usage de 4 mois (différence de moyenne avec le questionnaire <i>Positive and negative affect scale</i> [PANAS], négatif de - 2,23, p = 0,081 et positif de 1,26, p = 0,531) [58]	Modéré

3.3.1.2.8.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo avec un usage de 12 mois (incidence : RC de 0,99, IC95 % : 0,83 à 1,17) [52]	Élevé

3.3.1.2.8.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 6 mois (différence de différence de moyenne au questionnaire <i>Chinese General Health Questionnaire</i> [GHQ] 12 items, p = NS) [71]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 1,5 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Mood Rating Scale</i> 16 items, p = 0,07) [48]	Très faible
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-9 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LES SYMPTÔMES GÉNÉRAUX D'INSTABILITÉ ÉMOTIONNELLE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause qui présentent ou non des variations d'humeur de modérées à sévères, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone durant 4 à 12 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle (niveau de preuve de faible à modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui présentent des variations d'humeur de modérées à sévères, l'effet des estrogènes conjugués seuls durant 12 mois ne diffère pas de celui d'un placebo concernant les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle (niveau de preuve élevé).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone durant 1,5 à 6 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant les symptômes généraux d'instabilité émotionnelle (niveau de preuve très faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet des bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.9 Symptômes d'irritabilité

Les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes d'irritabilité présentés dans ce document proviennent de 3 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [45, 47, 55], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause en Europe (n = 3) [45, 47, 55]. Le niveau de preuve varie de très faible à faible.

3.3.1.2.9.1 *Hormonothérapie combinée*

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur les symptômes d'irritabilité	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur les symptômes d'irritabilité	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 12 mois (prévalence, différence ajustée) - 2 (EC de - 6 à 1), p = 0,1) ou de 60 mois (prévalence, RC de 0,93, IC95 % : 0,74 à 1,18, p = 0,557) [45, 47]	Faible

3.3.1.2.9.2 *Hormonothérapie avec estrogène seul*

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur les symptômes d'irritabilité	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur les symptômes d'irritabilité	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

3.3.1.2.9.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur les symptômes d'irritabilité	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence de moyenne des échelles de Likert à 4 points, $p < 0,05$) [55]	Très faible
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur les symptômes d'irritabilité	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes d'irritabilité ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-10 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LES SYMPTÔMES D'IRRITABILITÉ

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués avec l'acétate de médroxyprogestérone durant 12 à 60 mois ne différerait pas de celui d'un placebo concernant les symptômes d'irritabilité (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'usage de la tibolone durant 12 mois comparativement au placebo entraînerait une diminution des symptômes d'irritabilité (niveau de preuve très faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.10 Symptômes d'anxiété

Les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes d'anxiété présentés dans ce document proviennent de 9 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [46, 47, 72-78], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause ou postménopause aux États-Unis (n = 1) [75], en Europe (n = 6) [46, 47, 72, 73, 76, 77], en Amérique du Sud (n = 1) [74] et en Australie (n = 1) [78]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.10.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur les symptômes d'anxiété	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral combiné à une progestine : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes d'anxiété comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Beck Depression Inventory (Anxiety Subscale)</i> - 0-42, - 2,4 vs - 0,2, $p \leq 0,01$) [73]	Très faible
- 17β-estradiol oral combiné à une progestine : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes d'anxiété comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois [différence de moyenne au questionnaire <i>Beck Anxiety Inventory (BAI)</i> 0-63, - 9,74 vs — 2,05, $p < 0,001$] [76]	Très faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo avec un usage de 48 mois [estimation bêta au questionnaire <i>Profile of Mood States (POMS)</i> , - 0,008 1, IC99 % : - 0,029 1 à 0,012 9, $p = 0,45$] [75]	Modéré
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur les symptômes d'anxiété	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 60 mois (prévalence, RC de 0,93, IC95 % : 0,73 à 1,19) [46]	Très faible

3.3.1.2.10.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur les symptômes d'anxiété	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes d'anxiété comparativement à un placebo avec un usage de 6 mois (différence de moyenne au questionnaire <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> 0-56, - 12,5 vs — 0,7, $p = 0,00$) [72]	Faible
- 17β-estradiol oral : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 5 mois [différence de moyenne au questionnaire <i>Beck Anxiety Inventory (BAI)</i> 0-63, - 0,8 vs 0,4, t-sta de 1,26, $p = 0,211$] [78]	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur les symptômes d'anxiété	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 6 mois [différence de moyenne au questionnaire <i>State-Trait Anxiety Inventory (STAI)</i> 20-80, — 5 vs — 4,9, $p = \text{NS}$] [74]	Faible

3.3.1.2.10.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur les symptômes d'anxiété	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes d'anxiété comparativement à un placebo avec un usage de 6 mois [différence de moyenne au questionnaire <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> (HARS) 0-56, - 13,4 vs — 0,7, p = 0,00] [72]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes d'anxiété comparativement à un placebo avec un usage de 3 mois [différence de moyenne au questionnaire <i>Beck Anxiety Inventory</i> (BAI) 0-63, - 5,14 vs — 2,03, p = 0,041] [77]	Faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui de l'estradiol transdermique seul avec un usage de 6 mois [différence de moyenne au questionnaire <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> (HARS) 0-56, - 13,4 vs — 12,5, p = 0,54] [72]	Très faible
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur les symptômes d'anxiété	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes d'anxiété ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-11 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LES SYMPTÔMES D'ANXIÉTÉ

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Les femmes naturellement ménopausées qui prennent le 17 β -estradiol oral combiné à une progestine durant 3 à 12 mois sentiraient une amélioration de leurs symptômes d'anxiété comparativement aux femmes qui prennent un placebo (niveau de preuve très faible). Toutefois, aucune amélioration significative n'est observée à cet égard avec le 17 β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée chez les femmes en péri ou en postménopause (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'exposition concernant la prévalence des symptômes d'anxiété durant une période de 5 ans (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Les femmes hystérectomisées en postménopause qui prennent le 17 β -estradiol transdermique seul durant 6 mois sentiraient une amélioration de leurs symptômes d'anxiété comparativement aux femmes qui prennent un

placébo (niveau de preuve faible). Par contre, le 17 β -estradiol oral seul durant 5 mois comparativement au placebo n'améliorerait pas les symptômes d'anxiété chez les femmes hystérectomisées en postménopause de 70 ans et plus (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Les femmes hystérectomisées en postménopause qui prennent les estrogènes conjugués seuls durant 6 mois ne sentiraient pas une amélioration significative comparativement aux femmes qui prennent un placebo (niveau de preuve faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Les femmes qui font usage de tibolone durant 3 à 6 mois sentiraient une amélioration de leurs symptômes d'anxiété comparativement aux femmes qui prennent un placebo (niveau de preuve de très faible à faible). Aucune amélioration des symptômes d'anxiété ne serait observée chez les femmes qui font usage de tibolone durant 3 mois comparativement aux femmes qui font usage de 17 β -estradiol transdermique seul durant 3 mois (niveau de preuve très faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.11 Symptômes dépressifs

Les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes dépressifs présentés dans ce document proviennent de 16 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [40, 47, 55, 66, 67, 72, 73, 75-83] et 2 études observationnelles [84, 85]. Ces études ont porté sur des femmes en pérимénopause et postménopause aux États-Unis (n = 3) [66, 67, 75], en Europe (n = 11) [40, 47, 55, 72, 73, 76, 77, 79, 81-83], en Amérique du Sud (n = 1) [80] et en Australie (n = 1) [78]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.11.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur les symptômes dépressifs	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de l'absence d'hormonothérapie chez une population âgée de 65 ans et plus (RC de 1,36, IC95 % : 0,82 à 2,26) [84]	Très faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo avec un usage de 48 mois (estimation bêta du questionnaire <i>Beck Depression Inventory</i> [BDI], - 0,000 313 [écart-type de 0,011], p = 0,782) [75]	Modéré
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de l'absence d'hormonothérapie chez une population âgée de 65 ans et plus (RC de 1,90, IC95 % : 0,51 à 7,07) [84]	Très faible
- 17β-estradiol oral combiné à la noréthindrone : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes dépressifs comparativement à un placebo avec un usage de 12 mois chez des	Très faible

femmes ménopausées depuis 2 ans ou moins (différence de score entre les questionnaires <i>Beck Depression Inventory</i> [BDI], $3,4 \pm 4,1$ vs $4,4 \pm 6,0$, $p \leq 0,05$) [73]	
- 17β-estradiol oral combiné à la noréthindrone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 3 mois chez des femmes ménopausées sans antécédent de dépression (différence de score entre les questionnaires <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> [HDRS], $7,20 \pm 3,64$ vs $8,46 \pm 2,97$, $p = \text{NS}$) [76]	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur les symptômes dépressifs	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo avec un usage de 12 mois (différence de score médian, 3 vs 3 ajusté selon le score de départ, $p = 0,51$) [47]	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo avec un usage de 12 mois (différence de différence, 0 (écart-type de 0), $p = 0,72$) [67]	Modéré

3.3.1.2.11.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur les symptômes dépressifs chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de l'absence d'hormonothérapie pour une population âgée de 65 ans et plus (incidence, RC de 1,06, IC95 % : 0,56 à 2,03) [84]	Très faible
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 7 mois chez des femmes sans antécédent de dépression (différence de score au questionnaire <i>Beck Depression Inventory</i> [BDI], $3,9 \pm 3,5$ vs $3,9 \pm 3,5$, $p = 0,730$ et $p = \text{NS}$) [40, 81]	Faible
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo pour une durée de 3 mois chez des femmes âgées de 60 ans et plus (variation d'effet au <i>Brief Assessment Scale Depression Cards</i> [BASDEC], 0,05 [IC95 % : - 0,01 à 0,98], $p = 0,05$) [82]	Très faible
- 17β-estradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de l'absence d'hormonothérapie chez des femmes âgées de 65 ans et plus (RC de 0,95, IC95 % : 0,11 à 7,85) [84]	Très faible
- 17β-estradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 3 mois (comparaison des scores au questionnaire <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> [HDRS], $p = 0,062$) [80]	Très faible
- 17β-estradiol oral seul : l'effet ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 5 mois chez une population âgée de 70 ans et plus (comparaison de changement des scores au questionnaire <i>Beck Depression Inventory</i> [BDI], variation d'effet de - 0,37, $p = 0,710$) [78]	Faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur les symptômes dépressifs chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo pour une durée de 12 mois (différence de différence de score moyen au questionnaire <i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i> [CES-D] — 6 items et <i>Diagnostic Interview Schedule</i> (DIS) - 2 items, - 0,04 $\pm$ 0,04, $p = 0,33$) [66]	Modéré
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes dépressifs comparativement au 17β-estradiol transdermique seul avec un usage de 12 mois (comparaison de l'amélioration des scores entre le groupe oral et le groupe transdermique au questionnaire <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> [HDRS], $p = 0,015$) [79]	Très faible

3.3.1.2.11.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur les symptômes dépressifs	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo avec un usage de 3 mois (comparaison des scores au questionnaire <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> [HDRS], $p = \text{NS}$), mais la tibolone améliorerait les symptômes dépressifs avec un usage de 6 mois (comparaison des scores au questionnaire <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> [HDRS], $p = 0,00$) [72, 77]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo (comparaison des échelles de Likert à 4 points, $p = \text{NS}$) [55]	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait les symptômes dépressifs comparativement au 17β-estradiol avec une utilisation de 6 mois (changement de score au questionnaire <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> [HDRS], $p = 0,53$) [72]	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur les symptômes dépressifs	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur les symptômes dépressifs ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage ainsi que l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-12 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LES SYMPTÔMES DÉPRESSIFS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause âgées de 65 ans et plus, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui de l'absence d'hormonothérapie en ce qui concerne la survenue de symptômes dépressifs (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique combiné à la progestérone micronisée durant 2 ans ne diffère pas de celui d'un placebo en ce qui concerne la survenue de symptômes dépressifs (niveau de preuve modéré).
- Chez les femmes ménopausées depuis 2 ans ou moins, l'usage du 17 β -estradiol oral combiné à la noréthindrone comparativement au placebo entraînerait une diminution des symptômes dépressifs durant une période d'un an (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause sans antécédent de dépression, l'effet du 17 β -estradiol oral combiné à la noréthindrone ne différerait pas de celui d'un placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs durant une période de 3 mois (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne diffère pas de celui d'un placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs durant une période de 12 mois (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause âgées de 65 ans et plus, l'effet du 17 β -estradiol transdermique seul ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie en ce qui concerne la survenue de symptômes dépressifs (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause sans antécédent de dépression, l'effet du 17 β -estradiol transdermique seul ne différerait pas de celui d'un placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs durant une période de 7 mois (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral seul ne différerait pas de celui d'un placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs ou la survenue de cas de dépression durant une période de 3 à 5 mois (niveau de preuve de très faible à faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne diffère pas de celui d'un placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs durant une période de 12 mois (niveau de preuve modéré)

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui d'un placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs durant une période allant de 3 à 12 mois (niveau de preuve très faible). Toutefois, une diminution du nombre de cas de symptômes dépressifs pourrait être observée chez les femmes hystérectomisées en postménopause sans antécédent de dépression traitées avec de la tibolone comparativement à un placebo durant 6 mois (niveau de preuve très faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat relativement à l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.12 Poids corporel

L'effet de l'hormonothérapie sur le poids corporel présenté dans ce document provient de 12 ECRA [74, 86-96], et aucune étude observationnelle n'a été repérée. Ces études ont porté sur des femmes en pérимénopause ou en postménopause aux États-Unis (n = 2) [87, 93], au Canada (n = 1) [92], en Europe (n = 4) [88, 89, 91, 94], en Amérique du Sud (n = 2) [74, 86], en Australie (n = 1) [90] et en Asie (n = 2) [95, 96]. Le niveau de preuve varie de très faible à élevé.

3.3.1.2.12.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le poids corporel	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral (0,5 mg/j) combiné à la progestérone micronisée (100 mg/j) : l'effet lié à l'exposition augmente le poids corporel comparativement à un placebo durant un suivi de 12 mois (différence de différence, 0,3 kg $\pm$ 4,4 kg vs 0,3 kg $\pm$ 4,3 kg, p = 0,032) [87].	Modéré
- 17β-estradiol oral (1,0 mg/j) combiné à la progestérone micronisée (100 mg/j) : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi de 12 mois (différence de différence, 0,7 kg $\pm$ 4,4 kg vs 0,3 kg $\pm$ 4,3 kg, p = 0,249) [87].	Modéré
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant le 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestagène.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur le poids corporel	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi de 2 ans (différence de moyenne, 2,63 kg vs 1,14 kg, p > 0,05) [93].	Élevé

3.3.1.2.12.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le poids corporel chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant le 17 β -estradiol oral ou transdermique seul.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le poids corporel chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi de 6 mois (différence de moyenne, 0,96 kg vs 1,10 kg, p = NS) [74].	Faible

3.3.1.2.12.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur le poids corporel	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie durant un suivi de 6 à 12 mois (différence de moyenne, 0,4 kg vs 1,4 kg p = 0,05; différence de moyenne, 0,74 $\pm$ 0,60 kg vs 0,77 $\pm$ 0,43 kg, p = 652; différence de moyenne, 0,8 $\pm$ 1,96 kg vs 0,44 $\pm$ 1,33 kg, p > 0,05) [88, 91, 95].	De très faible à faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition augmenterait le poids corporel comparativement aux estrogènes conjugués avec AMP durant un suivi de 13 mois (différence de moyenne, 3,05 kg vs 0,96 kg, p < 0,05) [95].	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui du 17 β -estradiol transdermique durant un suivi de 13 mois (différence de moyenne de 0,3 IC95 % : - 0,5 à 1,2), p = 0,49) [96].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le poids corporel	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel de la progestérone micronisée seule sur le poids corporel chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Progestérone micronisée seule : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi de 3 mois (différence de moyenne de 0,03, IC95 % : - 0,9 à 1,0, p = 0,954) [92].	Faible

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le poids corporel ont été extraits et analysés selon leur usage actuel, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-13 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE POIDS CORPOREL

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral combiné à la progestérone micronisée (0,5/100 mg/j) comparativement à un placebo entraîne une augmentation du poids corporel durant une période de 12 mois (niveau de preuve modéré). Toutefois, cet effet est nul lorsque la dose de 17 β -estradiol oral combiné à la progestérone micronisée est 1,0/100 mg/j durant une période de 12 mois (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne diffère pas de celui d'un placebo en ce qui concerne le poids corporel durant une période de 2 ans (niveau de preuve élevé).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du 17 β -estradiol seul.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui d'un placebo concernant le poids corporel durant une période de 6 mois (niveau de preuve faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie sur le poids corporel durant une période allant de 6 à 12 mois (niveau de preuve de très faible à faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement aux estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone entraînerait une augmentation du poids corporel durant une période de 1 an et 1 mois (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui de l'estradiol transdermique en ce qui concerne le poids corporel (niveau de preuve très faible).

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogène conjugué.
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée seule ne différerait pas de celui d'un placebo en ce qui concerne le poids corporel durant une période de 3 mois (niveau de preuve faible).

3.3.1.2.13 Indice de masse corporelle

L'effet de l'hormonothérapie sur l'indice de masse corporelle présenté dans ce document provient de 8 ECRA [89, 91, 92, 94, 95, 97-99], 1 non-ECRA [88] et 1 étude de cohortes [100]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 2) [97, 98], au Canada (n = 1) [92], en Europe (n = 6) [88, 89, 91, 94, 99, 100] et en Asie (n = 1) [95]. Le niveau de preuve varie de très faible à élevé. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur l'indice de masse corporelle ont été extraits et analysés selon l'usage actuel, la voie d'administration et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-14 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.14 Circonférence abdominale

L'effet de l'hormonothérapie sur la circonférence abdominale présenté dans ce document provient de 3 ECRA [91, 92, 94]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause au Canada (n = 1) [92] et en Europe (n = 2) [91, 94]. Le niveau de preuve est faible. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur la circonférence abdominale ont été extraits et analysés selon l'usage actuel et la voie d'administration. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-15 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.15 Diabète de type 2

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de diabète de type 2 présenté dans ce document provient de 1 ECRA [15], 4 études de cohortes [101-104] et 1 étude cas-témoins [105]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 3) [15, 101, 104], en Europe (n = 2) [102, 105] et en Asie (n = 1) [103]. Le niveau de preuve varie de très faible à élevé.

3.3.1.2.15.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de diabète de type 2	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3,7 ans (RR de 0,51, IC95 % : 0,33 à 0,61, p = 0,004) [102]	Faible
- Progestérone micronisée combinée à un estrogène (usage actuel ou passé) : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi non spécifié dans une étude, alors qu'il augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi de 11,1 ans dans une 2 ^e étude (RRI de 0,67, IC95 % : 0,54 à 0,84; RRI de 1,77, IC95 % : 1,15 à 2,72) [101, 105].	Très faible
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant le 17 β -estradiol oral combiné à une progestagène.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de diabète de type 2	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel ou passé) : l'effet ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 13,2 ans (RRI de 1,02, IC95 % : 0,93 à 1,12, p = 0,66) [15]	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue l'incidence comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,2 ans ou non spécifié (RRI de 0,81, IC95 % : 0,70 à 0,94, p = 0,005; RRI de 0,63, IC95 % : 0,53 à 0,75) [15, 104].	Modéré

3.3.1.2.15.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de diabète de type 2 chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant le 17 β -estradiol oral ou transdermique seul.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de diabète de type 2 chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7,1 ans (RRI de 0,86, IC95 % : 0,76 à 0,98, p = 0,02; RRI de 0,62, IC95 % : 0,53 à 0,73) [15, 104].	Faible

3.3.1.2.15.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur le risque de diabète de type 2	Niveau de preuve
- Tibolone (usage actuel ou passé) : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RRI de 1,235, IC95 % : 1,217 à 1,252) [103]	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de diabète de type 2	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de diabète de type 2 ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie.

Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-16 du document *Annexes complémentaires* 3.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une diminution de 20 cas de diabète de type 2 durant un suivi médian de 4 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 42 cas/1 000 durant un suivi médian de 4 ans.
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée combinée à un estrogène ne permet pas d'établir un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage actuel des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone entraînerait une diminution de 9 à 18 cas de diabète de type 2 comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie selon le suivi médian (niveau de preuve modéré). Absolu de 9 cas de moins (- 14 à - 3); risque de base de 48 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,2 ans ou non défini. Absolu de 18 cas de moins (- 23 à - 12); risque de base de 49 cas/1 000 durant un suivi médian NR.

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à un placebo entraînerait une diminution de 14 ou 31 cas de diabète de type 2 selon les suivis médians respectifs de 7 ans ou NR (niveau de preuve faible). Risque de base de 105 et 83 cas sur 1 000 suivis médians respectifs de 7 ans ou NR.

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à un placebo entraînerait une augmentation de 32 cas de diabète de type 2 (niveau de preuve très faible). Risque de base de 152 cas sur 1 000 durant un suivi médian NR.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogène conjugué.

3.3.1.2.16 Fracture de fragilisation (tous les sites)

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de fracture de fragilisation présenté dans ce document provient de 5 ECRA [15, 106-109], 4 études de cohortes [104, 110-112] et 1 étude cas-témoins [113]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 4) [15, 104, 108, 109], en Europe (n = 3) [106, 110, 113], en Asie (n = 2) [111, 112] et à l'international (n = 1) [107]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.16.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de fracture de fragilisation	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée.	-
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de fracture de fragilisation	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel ou passé) : l'effet lié à l'exposition diminue le nombre de cas comparativement à un placebo durant un suivi médian de 7,9 ans (RRI de 0,80, IC95 % : 0,73 à 0,86) [15]	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 1 à 5,2 ans (RR [3 études] de 0,75, IC95 % : 0,68 à 0,82) [15, 106, 107].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui obtenu sans hormonothérapie durant un suivi médian de 10 ans (RR de 0,89, IC95 % : 0,78 à 1,03) [111].	Faible
- AMP combinée avec un estrogène : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 1 à 10 ans (RR [5 études] de 0,73, IC95 % : 0,62 à 0,85) [15, 106, 107, 110, 111].	Très faible

3.3.1.2.16.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de fracture de fragilisation chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 2,8 ans à une posologie de ≤ 1 mg/j (RR de 0,54, IC95 % : 0,36 à 0,81) et une posologie de > 1 mg/j (RR de 0,47, IC95 % : 0,29 à 0,77) [110].	Faible
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 2,8 ans (RRI de 0,75, IC95 % 0,65 à 0,86) [110].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de fracture de fragilisation chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 2,8 à 10 ans (RR [3 études] de 0,71, IC95 % 0,60 à 0,84) [15, 110, 111]	Faible

3.3.1.2.16.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de fracture de fragilisation	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 2,8 ans (RR de 0,67, IC95 % 0,54 à 0,83) [110].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de fracture de fragilisation	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie concernant le risque de fracture de fragilisation ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-17 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE FRACTURE DE FRAGILISATION

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage actuel ou passé des estrogènes conjugués combinés avec l'acétate de médroxyprogestérone entraîne une diminution de 29 cas de fracture comparativement à un placebo durant un suivi médian de 8 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base : 154 cas/1 000 durant un suivi médian de 7,9 ans
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage actuel des estrogènes conjugués combinés avec l'acétate de médroxyprogestérone entraîne une diminution de 20 cas de fracture comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian allant de 1 à 5 ans (niveau de preuve modéré). Toutefois, cet effet serait nul durant un suivi médian de 10 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 75 cas/1 000 durant un suivi médian de 10 ans.
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de l'acétate de médroxyprogestérone combiné à un estrogène entraînerait une diminution de 20 cas de fracture comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian allant de 1 à 10 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 79 cas/1 000 durant un suivi médian entre 1 et 10 ans (calculé avec la médiane des 5 études)

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol oral seul entraînerait une diminution de 20 cas de fracture avec une dose inférieure ou égale à 1 mg par jour et de 23 cas avec une dose supérieure à 1 mg par jour comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3 ans (niveau de preuve faible). Toutefois, cette diminution du nombre de fractures ne serait que de 14 cas avec l'usage de 17 β -estradiol transdermique seul pour le même suivi (niveau de preuve faible). Risque de base de 43 cas/1 000 durant un suivi médian de 2,8 ans

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls entraînerait une diminution de 22 cas de fracture comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian allant de 3 à 10 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 75 cas/1 000 durant un suivi médian entre 3 et 10 ans (calculé avec la médiane des 3 études)

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage actuel de la tibolone entraînerait une diminution de 14 cas de fracture comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 43 cas/1 000 durant un suivi médian de 2,8 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet à cet égard du bazedoxifène/estrogène conjugué.

3.3.1.2.17 Fractures de fragilisation vertébrales

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de fractures de fragilisation vertébrales présenté dans ce document provient de 2 ECRA [15, 108] et 1 étude de cohortes [112]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 2) [15, 108] et en Asie (n = 1) [112]. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur le risque de fractures de fragilisation vertébrales ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-18 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.18 Fractures de fragilisation de la hanche

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de fractures de fragilisation de la hanche qui est présenté dans ce document provient de 3 ECRA [15, 108, 109] et 2 études cas-témoins [104, 113]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 4) [15, 104, 108, 109] et en Europe (n = 1) [113]. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur le risque de fractures de fragilisation de la hanche ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été

décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C19 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.19 Fractures de fragilisation (autres sites)

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de fractures de fragilisation vertébrales présenté dans ce document provient de 1 ECRA [108] et 2 études de cohortes [111, 112]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 1) [108] et en Asie (n = 2) [111, 112]. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur le risque de fractures de fragilisation (autres sites) ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-20 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.20 Accidents vasculaires cérébraux

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) présenté dans ce document provient de 4 ECRA [15, 106, 108, 109], de 6 études de cohortes [111, 114-118] et de 2 études cas-témoins [119, 120]. Ces études ont porté sur des femmes en péri ou postménopause et au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 6) [15, 108, 109, 114, 117, 118], en Europe (n = 4) [106, 116, 119, 120] et en Asie (n = 2) [111, 115]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.20.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque d'AVC	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui sans hormonothérapie durant un suivi médian de 6,7 ans (RTI de 0,76, IC95 % : 0,47 à 1,22) [120].	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque d'AVC	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition augmente l'incidence comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian entre 6,7 et 7,9 ans (RR [3 études] de 1,31, IC95 % : 1,12 à 1,53) [15, 106, 114].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie si l'âge au premier usage est de 50 à 59 ans (RRI de 1,34, IC95 % : 0,84 à 2,13; 1,15, IC95 % : 0,57 à 2,34) ou de 70 à 79 ans (RRI de 1,13, IC95 % : 0,73 à 1,75) durant un suivi médian de 19 ans [15, 114].	Très faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie si l'âge au premier usage est de 60 à 69 ans (RRI de 1,78, IC95 % : 1,14 à 2,78) ou de 60 ans et plus (RR de 1,72, IC95 % : 1,21 à 2,44) [15, 114].	Très faible

3.3.1.2.20.2 Hormonothérapie avec œstrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec œstrogène seul dite bio-identique sur le risque d'AVC chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-œstradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7,9 ans (RTI de 0,82, IC95 % : 0,69 à 0,98) [116].	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec œstrogène seul classique sur le risque d'AVC chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à un placebo durant un suivi médian de 7,1 ans (RRI de 1,35, IC95 % : 1,07 à 1,70) [15].	Très faible
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo, que l'âge au premier usage soit entre 50 et 59 ans (RRI de 1,45, IC95 % : 0,57 à 3,67), 60 et 69 ans (RRI de 1,46, IC95 % : 0,92 à 2,33) ou 70 et 79 ans (RRI de 1,45, IC95 % : 0,86 à 2,45) [15].	De très faible à faible

3.3.1.2.20.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur le risque d'AVC	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7,9 ans (RC de 1,30, IC95 % : 1,12 à 1,51) [116].	Faible
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur le risque d'AVC	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie relativement au risque d'AVC ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-22 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE D'AVC

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet du 17β-œstradiol transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'AVC durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 19 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage d'estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone comparativement au placebo augmente de 3 cas la survenue d'AVC durant un suivi médian de 3 à 5 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 9 cas/1 000 durant un suivi médian de 3 à 5 ans.
- Chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie entre 50 et 59 ans ou entre 70 et 79 ans, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne différerait pas de celui sans hormonothérapie sur la survenue d'AVC durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie entre 60 et 69 ans, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone augmente de 78 % le risque d'AVC comparativement au placebo durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve modéré).

- **Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique**

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol transdermique seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 2 cas d'AVC durant un suivi médian de 7 à 8 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 13 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 à 8 ans.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage d'estrogènes conjugués seuls comparativement au placebo ou à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 8 cas la survenue d'AVC durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 24 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie entre 50 et 79 ans, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui du placebo concernant la survenue d'AVC durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve de très faible à faible).

- **Autres types d'hormonothérapie**

- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 4 cas la survenue d'AVC durant un suivi médian de 5 à 8 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 13 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,2 à 7,9 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.21 Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque d'AVC ischémiques présenté dans ce document provient de 3 études de cohortes [114, 116, 121] et de 5 études cas-témoins [122-126]. Ces études ont porté sur des femmes en péri ou en postménopause et parfois au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 4) [114, 124-126] et en Europe (n = 4) [116, 121-123]. Le niveau de preuve varie de très faible à faible. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur le risque d'AVC ischémiques ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-21 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.22 Infarctus du myocarde

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque d'infarctus du myocarde présenté dans ce document provient de 4 ECRA [15, 106, 108, 109], 4 études de cohortes [104, 111, 115, 127] et de 5 études cas-témoins [124, 126, 128-130]. Ces études ont porté sur des femmes en péri ou postménopause aux États-Unis (n = 8) [15, 104, 108, 109, 124, 126, 129, 130], en Europe (n = 3) [106, 127, 128] et en Asie (n = 2) [111, 115]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.22.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque d'infarctus du myocarde	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui sans hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RR de 0,95, IC95 % : 0,63 à 1,43) [127].	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque d'infarctus du myocarde	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,2 à 7,1 ans (RR [4 études] de 0,97, IC95 % : 0,73 à 1,30) [15, 104, 106, 111].	Très faible

3.3.1.2.22.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque d'infarctus du myocarde chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RR de 0,62, IC95 % : 0,42 à 0,93) [127].	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque d'infarctus du myocarde chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,2 à 7,1 ans (RR [3 études] de 0,84, IC95 % : 0,65 à 1,07) [15, 104, 111].	Très faible

3.3.1.2.22.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur le risque d'infarctus du myocarde	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RC de 0,99, IC95 % : 0,67 à 1,46; RR de 0,8, IC95 % : 0,54 à 1,2) [127, 128].	Très faible
Effet de l'usage actuel du BZE/EC sur le risque d'infarctus du myocarde	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque d'infarctus du myocarde ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-23 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie sur la survenue de l'infarctus du myocarde durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 24 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,2 à 7,1 ans.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de l'infarctus du myocarde (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol transdermique seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 9 cas d'infarctus de myocarde durant un suivi médian de 5 à 7 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 24 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,2 à 7,1 ans.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie sur la survenue de l'infarctus du myocarde (niveau de preuve très faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui en l'absence d'une hormonothérapie concernant la survenue de l'infarctus du myocarde durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve très faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.23 Mortalité cardiovasculaire

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires présenté dans ce document provient de 3 ECRA [108, 109, 131] et 5 études de cohortes [104, 111, 132-134]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause et parfois au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 4) [104, 108, 109, 131], en Europe (n = 3) [132-134] et en Asie [111]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.23.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de 5 ans ou moins (RR de 0,94, IC95 % : 0,36 à 2,47) ou de plus de 5 ans (RR de 2,63, IC95 % : 0,95 à 7,29) durant un suivi médian de 6,7 ans [133].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 18 ans (RRI de 1,03, IC95 % : 0,92 à 1,15) [131].	Modéré

3.3.1.2.23.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 9 ans (RC de 0,63, IC95 % : 0,58 à 0,69) [134].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 18 ans (RRI de 0,97, IC95 % : 0,86 à 1,09) [131].	Modéré

3.3.1.2.23.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 9 ans (RC de 0,48, IC95 % : 0,39 à 0,60) [134].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée à des causes cardiovasculaires ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-24 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE MORTALITÉ LIÉE À DES CAUSES CARDIOVASCULAIRES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène durant 5 ans ou moins ou plus de 5 ans ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de décès de cause cardiovasculaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne diffère pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de décès de cause cardiovasculaire durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral ou transdermique seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 18 décès de cause cardiovasculaire durant un suivi médian de 9 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 50 cas/1 000 durant un suivi médian de 9 ans.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne diffère pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de décès de cause cardiovasculaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve modéré).

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 25 décès de cause cardiovasculaire durant un suivi médian de 9 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 50 cas/1 000 durant un suivi médian de 9 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.24 Maladies de la vésicule biliaire

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de maladie de la vésicule biliaire présenté dans ce document provient de 1 ECRA [135], de 5 études de cohortes [136-140] et de 1 étude cas-témoins [141]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 2) [135, 139], en Europe (n = 4) [136-138, 141] et en Asie (n = 1) [140].

Le niveau de preuve varie de faible à modéré.

3.3.1.2.24.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de maladies de la vésicule biliaire	Niveau de preuve
- Cholécystectomie; 17β-estradiol oral combiné à une progestine (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 14 ans (RRI de 1,55, IC95 % : 1,35 à 1,78) [137].	Faible
- Cholécystectomie; 17β-estradiol oral combiné à une progestine : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie que la durée d'usage soit de moins de 4 ans (RRI de 1,49, IC95 % : 1,24 à 1,78) ou de 4 ans ou plus (RRI de 1,56, IC95 % : 1,31 à 1,85) durant un suivi médian de 14 ans [137].	Faible
- Cholécystectomie; 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui sans hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 ans (RRI de 1,05, IC95 % : 0,95 à 1,16) [138].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de maladies de la vésicule biliaire	Niveau de preuve
- Cholécystectomie; estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à un placebo durant un suivi médian de 5,6 ans (RC de 1,67, IC95 % : 1,32 à 2,11) [135].	Modéré
- Cholécystite; estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à un placebo durant un suivi médian de 5,6 ans (RC de 1,54, IC95 % : 1,22 à 1,94) [135].	Modéré
- Cholélithiase; estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à un placebo durant un suivi médian de 5,6 ans (RC de 1,68, IC95 % : 1,34 à 2,11) [135].	Modéré

3.3.1.2.24.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de maladies de la vésicule biliaire chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral seul (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RC de 1,62, IC95 % : 1,54 à 1,70) [136].	Faible
- Cholécystectomie; 17β-estradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 ans (RC de 1,83, IC95 % : 1,18 à 2,86) [138].	Faible
- Cholécystectomie; 17β-estradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui sans hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 ans (RC de 1,20, IC95 % : 0,97 à 1,47) [138].	Faible

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de maladies de la vésicule biliaire chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RC de 1,79, IC95 % : 1,72 à 1,87) [136].	Faible
- Cholécystectomie; estrogènes conjugués seuls (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7,1 ans (RC de 1,93, IC95 % : 1,52 à 2,44) [135].	Modéré
- Cholécystite; estrogènes conjugués seuls (usage actuel seulement) : l'effet lié à son exposition augmente le nombre de cas comparé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7,1 ans (RC de 1,80, IC95 % : 1,42 à 2,28) [135].	Modéré
- Cholélithiase; estrogènes conjugués seuls (usage actuel seulement) : l'effet lié à son exposition augmente le nombre de cas comparé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7,1 ans (RC de 1,86, IC95 % : 1,48 à 2,35) [135].	Modéré
- Cholécystectomie; estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 ans (RC de 1,90, IC95 % : 1,17 à 2,11) [138].	Faible

3.3.1.2.24.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de maladies de la vésicule biliaire	Niveau de preuve
- Tibolone (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RC de 1,84, IC95 % : 1,69 à 2,00) [136].	Faible
- Cholécystite; tibolone (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 12 ans (RC de 1,232, IC95 % : 1,155 à 1,315, p < 0,001) [140].	Faible
- Cholélithiase; tibolone : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 12 ans (RC de 1,347, IC95 % : 1,309 à 1,387, p < 0,001) [140].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de maladies de la vésicule biliaire	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de maladies de la vésicule biliaire ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-25 à C-28 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE MALADIES DE LA VÉSICULE BILIAIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie sur la survenue de cholécystectomie durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve faible).
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral combiné à une progestine comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 14 cas de cholécystectomie durant un suivi médian de 14 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 27 cas/1 000 durant un suivi médian de 14 ans.

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone comparativement à un placebo entraîne une augmentation de 10, 9 et 11 cas de cholécystectomie, cholécystite et cholélithiase, respectivement, durant un suivi médian de 6 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 16 cas/1 000 (cholécystectomie), 17 cas/1 000 (cholécystite, cholélithiase) durant un suivi médian de 6 ans.

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage actuel de 17 β -estradiol oral seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 10 cas de maladies de la vésicule biliaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 16 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.
- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage actuel ou passé de 17 β -estradiol oral seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 35 cas de cholécystectomie durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 44 cas/1 000 durant un suivi médian de 12 ans.
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet de l'exposition actuelle ou passée au 17 β -estradiol transdermique seul ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de cas de cholécystectomie durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 13 cas de maladies de la vésicule biliaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 16 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.
- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à un placebo entraîne une augmentation de 22, 20 et 22 cas de cholécystectomie, cholécystite et cholélithiase, respectivement, durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 25 cas/1 000 (cholécystectomie, cholécystite), 26 cas/1 000 (cholélithiase) durant un suivi médian de 7 ans.
- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage actuel ou passé d'estrogènes conjugués seuls comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 38 cas de cholécystectomie durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 44 cas/1 000 durant un suivi médian de 12 ans.

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 13 cas de maladies de la vésicule biliaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 16 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation du risque de cholécystite durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve faible).
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage actuel ou passé de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 9 cas de cholélithiase durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 27 cas/1 000 durant un suivi médian de 12 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.25 Thromboembolie veineuse

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de thromboembolie veineuse présenté dans ce document provient de 3 ECRA qui comparent l'hormonothérapie au placebo [108, 109, 142], 8 études observationnelles [115, 117, 118, 143-147] et 11 études cas-témoins [148-157]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 11) [108, 109, 117, 118, 126, 142, 143, 145, 147, 154, 157], en Europe (n = 9) [144, 146, 148, 149, 151-153, 155, 156] et en Asie (n = 2) [115, 150]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.25.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de thromboembolie veineuse	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmente la survenue de thromboembolies veineuses comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC [2 études] de 4,04, IC95 % : 1,99 à 8,21) [149, 153]	Modéré
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait la survenue de thromboembolies veineuses comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 10,1 ans (RRI de 1,70, IC95 % : 1,10 à 2,80) [144]	Faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie (RC [2 études] de 0,86, IC95 % : 0,73 à 1,01) [149, 155]	Très faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 10,1 ans (RRI de 1,10, IC95 % : 0,80 à 1,80) [144]	Très faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués combinés à une progestagène durant un suivi médian de 2,2 ans (RRI de 1,06, IC95 % : 0,25 à 4,46) [143]	Très faible
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués combinés à une progestagène durant un suivi médian de 2,2 ans (RRI de 0,30, IC95 % : 0,04 à 2,22) [143]	Très faible
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués combinés à une progestagène (RC [2 études] de 0,67, IC95 % : 0,32 à 1,41) [126, 155]	Très faible
- Progestérone combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie (RC de 0,7, IC 95 % : 0,3 à 1,9) [149]	Très faible
- Progestérone combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi de 10,1 ans (RRI de 0,9, IC95 % : 0,6 à 1,5) [144]	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de thromboembolie veineuse	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie (RC [2 études] de 2,50, IC95 % : 1,25 à 5,02) [153, 155]	Faible
- AMP combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3,1 ans (RR de 2,67, IC95 % : 2,25 à 3,17) [146]	Faible

3.3.1.2.25.2 Hormonothérapie avec œstrogène seul

Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec œstrogène seul dite bio-identique sur le risque de thromboembolie veineuse chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-œstradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie (RC de 1,27, IC95 % : 1,16 à 1,39, p < 0,001) [155]	Faible
- 17β-œstradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie (RR de 1,45, IC95 % : 1,06 à 1,98) [146]	Faible
- 17β-œstradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait la survenue de thromboembolies veineuses comparativement à un œstrogène oral seul (RTI de 0,44, IC95 % : 0,25 à 0,77) [145]	Très faible
Effet de l'usage actuel de l'hormonothérapie avec œstrogène seul classique sur le risque de thromboembolie veineuse chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie (RC de 1,49, IC95 % : 1,39 à 1,60) [155]	Faible
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3,1 ans (RC de 1,46, IC95 % : 1,23 à 1,75) [146]	Faible

3.3.1.2.25.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel de la tibolone sur le risque de thromboembolie veineuse	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie (RC de 1,02, IC95 % : 0,9 à 1,15, p = 0,8) [155]	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de thromboembolie veineuse	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de thromboembolie veineuse ont été extraits et analysés selon la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-29 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'usage du 17β-œstradiol oral combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 70 % le risque de survenue d'une thromboembolie veineuse durant un suivi médian de 10 ans (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17β-œstradiol transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'une thromboembolie veineuse durant un suivi médian de 10 ans (niveau de preuve très faible).

- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée combinée à un estrogène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie sur la survenue d'une thromboembolie veineuse durant un suivi médian de 10 ans (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à une progestagène entraînerait une augmentation significative du nombre de cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve faible).
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage d'acétate de médroxyprogestérone combinée à un estrogène comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 3 cas le nombre de thromboembolies veineuses durant un suivi médian de 3 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 2 cas/1 000 durant un suivi médian de 3,1 ans.

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 1 cas de thromboembolie veineuse durant un suivi médian de 3 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 2 cas/1 000 durant un suivi médian de 3,1 ans.
- Chez les femmes en péri ou en postménopause hystérectomisées, l'effet du 17 β -estradiol transdermique seul ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie sur la survenue d'une thromboembolie veineuse (niveau de preuve faible).
- Chez les femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol transdermique seul comparativement à l'estrogène oral seul diminuerait de 56 % le risque de survenue d'une thromboembolie veineuse (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 1 cas le nombre de thromboembolies veineuses durant un suivi médian de 3 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 2 cas/1 000 durant un suivi médian de 3,1 ans

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'une thromboembolie veineuse (niveau de preuve faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.26 Cancer colorectal

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de cancer colorectal présenté dans ce document provient de 3 ECRA [15, 108, 109], de 9 études de cohortes [104, 158-165] et de 6 études cas-témoins [166-171]. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause ou postménopause aux États-Unis (n = 8) [15, 104, 108, 109, 160, 162, 165, 170], au Canada (n = 1) [171], en Europe (n = 8) [158, 159, 161, 164, 166-169] et en Asie (n = 1) [162]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.26.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de cancer colorectal	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,3 ans (RRI de 0,99, IC95 % : 0,82 à 1,19) [161]	Modéré
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 4,8 ans (RR de 0,85, IC95 % : 0,70 à 1,03) [158]	Très faible
- Progestérone micronisée combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,3 ans (RRI de 1,06, IC95 % : 0,85 à 1,32) [161]	Faible
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée pour le 17 β -estradiol oral combiné à une progestagène.	-
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de cancer colorectal	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 13,2 ans (RRI de 0,80, IC95 % : 0,63 à 1,01) [15]	Faible

3.3.1.2.26.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de cancer colorectal chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminue l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,3 ans (RRI de 0,72, IC95 % : 0,56 à 0,94) [161]	Modéré
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de cancer colorectal	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 13,2 ans (RRI de 1,13, IC95 % : 0,85 à 1,51) [15]	Faible

3.3.1.2.26.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de cancer colorectal	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 6,2 ans (RRI de 0,716, IC95 % : 0,446 à 1,151), p = 0,168) [162]	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de cancer colorectal	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de cancer colorectal ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie.

Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-30 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE CANCER COLORECTAL

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestagène ne diffère pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer colorectal durant un suivi médian de 11 ans (niveau de preuve modéré).
- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer colorectal durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée combinée à un estrogène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer colorectal durant un suivi médian de 11 ans (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne différerait pas de celui d'un placebo concernant la survenue d'un cancer colorectal durant un suivi médian de 13 ans (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral ou transdermique seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permet d'éviter 3 cas de cancer colorectal durant un suivi médian de 11 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 9 cas sur 1 000 durant un suivi médian de 11 ans.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer colorectal durant un suivi médian de 13 ans (niveau de preuve faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer colorectal durant un suivi médian de 6 ans (niveau de preuve très faible).

3.3.1.2.27 Mortalité liée au cancer colorectal

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée au cancer colorectal présenté dans ce document provient de 1 ECRA [131] et 1 étude de cohortes [132]. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause ou postménopause aux États-Unis (n = 1) [131] et en Europe (n = 1) [132]. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée au cancer colorectal ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-31 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.28 Cancer de l'endomètre

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de cancer de l'endomètre présenté dans ce document provient de 2 ECRA [108, 172], 14 études de cohortes [111, 173-185] et 10 études cas-témoins [186-195]. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause ou postménopause aux États-Unis (n = 11) [108, 172, 178, 179, 181, 183, 184, 188-190, 194], au Canada (n = 2) [187, 195], en Europe (n = 11) [173-177, 180, 182, 186, 191-193] et en Asie (n = 2) [111, 185]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.28.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de cancer de l'endomètre	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique avec progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 10,8 ans (RRI de 1,80 IC95 % : 1,38 à 2,34) [177].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique avec progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition de 5 ans et moins ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 10,8 ans (RRI de 1,39, IC95 % : 0,99 à 1,97) [177].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique avec progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition de plus de 5 ans augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 10,8 ans (RRI de 2,66, IC95 % : 1,87 à 3,77) [177].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique avec autre progestine : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 0,57, IC95 % : 0,26 à 1,25, p = 0,16) [192].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique avec autre progestine : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant < 5 ans (RC de 0,90, IC95 % 0,65 à 1,26) ou ≥ 5 ans (RC de 1,32, IC95 % : 0,76 à 2,23) durant un suivi médian non spécifié [186].	De très faible à faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique avec AMP : l'effet ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant < 5 ans (RC de 0,64, IC95 % : 0,43 à 0,95) ou ≥ 5 ans (RC de 1,42, IC95 % : 0,63 à 3,19) durant un suivi médian non spécifié [186].	Très faible
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant l'estradiol oral avec progestagène	-
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant l'estradiol transdermique avec progestagène	-
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de cancer de l'endomètre	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 19,3 ans (RR de 1,33, IC95 % : 1,01 à 1,75) [183].	Faible

- Estrogènes conjugués combinés à la progestérone micronisée : l'effet ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant < 5 ans et un suivi médian de 19,3 ans (RR de 1,24, IC95 % : 0,90 à 1,71) [183].	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à la progestérone micronisée : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant ≥ 5 ans et un suivi médian de 19,3 ans (RR de 1,52, IC95 % : 1,03 à 2,23) [183].	Très faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminue l'incidence comparativement un placebo durant un suivi médian de 13,2 ans (RRI de 0,65, IC95 % : 0,48 à 0,89, p = 0,007) [172].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 0,89, IC95 % : 0,4 à 2,0, p = 0,78) [192].	Faible
- AMP combiné avec un estrogène : l'effet lié à l'exposition diminuerait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 13,2 ans (2 études durant un suivi médian non spécifié) (RR [3 études] de 0,64, IC95 % : 0,50 à 0,81) [172, 175, 176].	Faible
- AMP combiné avec un estrogène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC [2 études] de 0,90, IC95 % : 0,70 à 1,16) [189, 192].	Très faible

3.3.1.2.28.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Sans objet pour ce résultat d'intérêt (traitement non recommandé chez les femmes non hystérectomisées).

3.3.1.2.28.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de cancer de l'endomètre	Niveau de preuve
- Tibolone : pour une étude, l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 mois (RRI de 1,08, IC95 % : 0,96 à 1,2, p = 0,207) alors que, pour une étude, l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RR de 1,79, IC95 % : 1,43 à 2,25) [175, 185].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de cancer de l'endomètre	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel ou passé de la progestérone micronisée seule sur le risque de cancer de l'endomètre	Niveau de preuve
Progestérone micronisée seule : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant 1 à 3 ans (RRI de 1,34 IC95 % 0,49 à 3,63), 3 à 5 ans (RRI de 1,05, IC95 % : 0,26 à 4,26), 5 à 10 ans (RRI de 1,32, IC95 % : 0,49 à 3,57) ou > 10 ans (RRI de 1,88, IC95 % : 0,77 à 4,59) durant un suivi médian de 11,6 ans [179].	Très faible

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de cancer de l'endomètre ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-32 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à la progestérone micronisée durant plus de 5 ans comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 8 cas le nombre de cancers de l'endomètre durant un suivi médian de 11 ans (niveau de preuve faible). Toutefois, cet effet serait nul lorsque l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à la progestérone micronisée durerait 5 ans ou moins (niveau de preuve très faible). Risque de base de 5 cas/1 000 sur suivi de 10,8 ans.
- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol combiné à l'acétate de médroxyprogestérone ou autre progestine ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer de l'endomètre (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'usage d'estrogènes conjugués combinés à la progestérone micronisée comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 33 % le risque de cancer de l'endomètre durant un suivi médian de 19 ans (niveau de preuve faible). Ce risque augmenterait lorsque la durée du traitement serait de plus de 5 ans.
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage d'estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone comparativement à l'absence d'hormonothérapie permet d'éviter 4 cas de cancer de l'endomètre durant un suivi médian de 13 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 12 cas/1 000 durant un suivi médian de 13 ans.
- Chez les femmes en postménopause, l'usage d'acétate de médroxyprogestérone combinée à un estrogène comparativement au placebo ou à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 3 cas de cancer de l'endomètre durant un suivi médian de 13 ans (niveau de preuve de très faible à faible). Risque de base (médiane de 3 études, mais 2 avec suivi médian NR) de 9 cas/1 000.

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique ou classique

- Sans objet pour ce résultat d'intérêt.

Autres types d'hormonothérapie

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat concernant la tibolone et le bazedoxifène/estrogènes conjugués.
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée seule ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie sur la survenue d'un cancer de l'endomètre durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve très faible).

3.3.1.2.29 Mortalité liée au cancer de l'endomètre

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée au cancer de l'endomètre présenté dans ce document provient de 1 ECRA [172]. Cette étude a porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 1) [172]. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée au cancer de l'endomètre ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-33 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.30 Cancer de l'ovaire

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de cancer de l'ovaire présenté dans ce document provient de 1 ECRA [15], 13 études de cohortes [174, 180, 196-206] et 6 études cas-témoins [192, 207-211]. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause, postménopause et parfois au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 9) [15, 198, 200, 203-205, 209-211] en Europe (n = 10) [174, 180, 192, 196, 197, 199, 201, 202, 207, 208] et en Asie (n = 1) [206]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.30.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de cancer de l'ovaire	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RC de 1,23, IC95 % : 1,08 à 1,39) [199].	Modéré
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 à 8 ans (RC de 1,13, IC95 % : 0,79 à 1,61) [199].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition diminue le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans si le traitement a commencé avant l'âge de 60 ans (RC de 0,78, IC95 % : 0,63 à 0,98) [199].	Modéré
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans si le traitement a commencé entre 60 et 69 ans (RC de 1,45, IC95 % : 1,22 à 1,73) [199].	Modéré
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans si le traitement a commencé à 70 ans ou plus (RC de 1,23, IC95 % : 0,96 à 1,56) [199].	Modéré
- Progestérone micronisée combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 15,3 ans (RRI de 1,31, IC95 % : 1,06 à 1,64) [197].	Faible
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant le 17 β -estradiol oral combiné à une progestagène.	-
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de cancer de l'ovaire	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 13,2 ans (RRI de 1,24, IC95 % : 0,83 à 1,87, p = 0,30) [15]	Faible

3.3.1.2.30.2 Hormonothérapie avec œstrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec œstrogène seul dite bio-identique sur le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-œstradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 8 ans (RTI de 1,13, IC95 % : 0,74 à 1,71) [202].	Très faible
- 17β-œstradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que la durée d'usage soit de moins de 5 ans (RC [2 études] de 0,98, IC 95 % : 0,84 à 1,14) ou de plus de 5 ans (RC de 1,15, IC95 % : 0,99 à 1,32) [207].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec œstrogène seul classique sur le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 0,79, IC95 % : 0,4 à 1,56) [211].	Très faible

3.3.1.2.30.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de cancer de l'ovaire	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 7 ans (RRI de 0,85, IC95 % : 0,61 à 1,20) [199].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de cancer de l'ovaire	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de cancer de l'ovaire ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-34 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE CANCER DE L'OVAIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Sur 1000 femmes en péri ou en postménopause, l'usage de 17β-œstradiol oral combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmente de 1 cas la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 4 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.
- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet du 17β-œstradiol transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve très faible).
- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie à l'âge de 60 ans ou moins, l'usage de 17β-œstradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie permet d'éviter 1 cas de cancer de l'ovaire durant un suivi

médian de 7 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 4 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.

- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie entre 60 et 69 ans, l'usage de 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmente de 3 cas la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve modéré). Toutefois, cet effet est nul chez les femmes en péri ou en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie à 70 ans ou plus durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 4 cas/1 000 durant un suivi médian de 7 ans.
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la progestérone micronisée combinée à un estrogène comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 2 cas la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 13 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 5 cas/1 000 durant un suivi médian de 13 ans.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie sur la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 13 ans (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique seul ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 8 ans (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral ou transdermique seul durant moins de 5 ans ou de 5 ans et plus ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer de l'ovaire (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer de l'ovaire (niveau de preuve très faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer de l'ovaire durant un suivi médian de 7 ans (niveau de preuve faible).
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.31 Mortalité liée au cancer de l'ovaire

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de cancer de l'ovaire présenté dans ce document provient de 1 étude de cohortes [196]. Cette étude a été effectuée chez des femmes en postménopause, en Europe (n = 1) [196]. Le niveau de preuve est faible. Les résultats de l'effet de l'hormonothérapie sur la mortalité liée au cancer de l'ovaire ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé et la voie d'administration. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-35 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.32 Cancer du sein

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de cancer du sein présenté dans ce document provient de 8 ECRA [15, 106, 108, 109, 212-215], 17 études de cohortes [111, 216-231] et 21 études cas-témoins [232-252]. Ces études ont porté sur des femmes en pérимénopause, postménopause et parfois au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 21) [15, 108, 109, 213-215, 220-223, 225, 226, 229, 234, 236, 237, 244, 245, 248, 250, 251], au Canada (n = 1) [239], en Europe (n = 20) [106, 212, 216-219, 224, 227, 228, 235, 238, 240-243, 246, 247, 249], en Asie (n = 4) [111, 230, 231, 233], en Amérique du Sud (n = 1) [232] et à l'international (n = 1) [252]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.32.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de cancer du sein	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RR de 1,23, IC95 % : 1,19 à 1,27) [227].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC [2 études] de 1,36 IC95 % : 1,27 à 1,46) [241, 249].	Modéré
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 2,05 IC95 % : 1,71 à 2,45) [240].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant une exposition de moins de 5 ans (RC de 1,67, IC95 % : 1,29 à 2,15), de 5 à 10 ans (RC de 2,36, IC95 % 1,76 à 3,16), de 10 à 15 ans (RC de 2,35, IC95 % : 1,68 à 3,30) et de plus de 15 ans (RC de 3,14, IC95 % : 1,98 à 5,00) [240].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie si l'âge à l'amorce du traitement est de moins de 60 ans durant un suivi médian non spécifié (RC de 0,64, IC95 % : 0,6 à 0,69) [227].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie si l'âge à l'amorce du traitement est de 60 à 69 ans durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,38, IC95 % : 1,3 à 1,45) [227].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie si l'âge à l'amorce du traitement est de 70 ans ou plus durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,94, IC95 % : 1,82 à 2,08) [227].	Très faible
- 17β-estradiol oral combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,27, IC95 % : 1,23 à 1,32) [227].	Très faible

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de cancer du sein	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 8,1 ans (RR [2 études] de 1,10, IC95 % : 1,00 à 1,21) [219, 227].	Très faible
- 17β-estradiol transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,08, IC95 % : 0,81 à 1,43) [246].	Faible
- Progestérone micronisée combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 8,1 ans (RC de 1,08, IC95 % : 0,89 à 1,31) [219].	Très faible
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 15,1 à 20,3 ans (RR [2 études] de 1,24, IC95 % : 1,13 à 1,36) [214, 225].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,44 IC95 % : 1,31 à 1,58) [237].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas avec un usage de moins de 2 ans (RC de 0,65, IC95 % : 0,46 à 0,91), aurait un effet nul avec un usage de 2 à 4 ans (RC de 0,92, IC95 % : 0,61 à 1,38) et augmenterait l'incidence (RC de 3,1, IC95 % : 2,38 à 4,04) avec un usage de plus de 4 ans comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié [237].	De très faible à modéré
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas avec un usage de moins de 5 ans dans une étude (RR de 1,36, IC95 % : 1,07 à 1,73) et aurait un effet nul dans une étude (RRI de 0,83, IC95 % : 0,64 à 1,08) comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 15,1 ans [225, 244].	Très faible
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas avec un usage de 5 ans ou plus (RR de 1,58, IC95 % : 1,16 à 2,15) comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 15,1 ans [244].	Faible
- Estrogènes conjugués combinés à une progestagène : l'effet ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie avec un usage entre 5 et 10 ans (RRI de 1,04, IC95 % : 0,81 à 1,32), il augmenterait le nombre de cas avec un usage entre 10 et 15 ans (RRI de 1,37, IC95 % : 1,12 à 1,68; p < 0,05), 15 à 20 ans (RRI de 1,39, IC95 % : 1,11 à 1,75; p < 0,05), et l'effet ne différerait pas avec un usage de 20 ans ou plus (RRI de 1,21, IC95 % : 0,86 à 1,72) [225].	De très faible à faible
- AMP combiné à un estrogène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian entre 8,1 à 20,3 ans (RR [3 études] de 1,25, IC95 % : 1,15 à 1,37) [214, 219, 225].	Faible
- Progestine autre que AMP combiné à un estrogène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian entre 8,1 ans (RR de 2,11, IC95 % : 1,56 à 2,86) [219].	Faible
- Progestine autre que AMP combiné à un estrogène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RR [3 études] de 1,44, IC95 % : 1,18 à 1,74) [243, 246, 249].	Très faible
- Progestine autre que AMP combiné à un estrogène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas pour une durée d'usage < 5 ans (RC de 1,33, IC95 % : 1,05 à 1,68) et $\geq$ 5 ans (RC de 2,74, IC95 % : 1,99 à 3,78) comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié [243].	Faible

3.3.1.2.32.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 15,8 ans (RR [2 études] de 0,89, IC95 % : 0,84 à 0,94) [212, 227].	Très faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 5 ans (RC [2 études] de 1,00, IC95 % : 0,94 à 1,07), mais il augmenterait le nombre de cas pour une durée d'usage de 5 ans et plus (RC de 1,18, IC95 % : 1,10 à 1,27) [238, 240].	Faible

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec œstrogène seul dite bio-identique sur le risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-œstradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de 5 à 10 ans (RC de 1,82, IC95 % : 1,24 à 2,67), mais l'effet ne différerait pas pour une durée d'usage de 10 à 15 ans (RC de 1,46, IC95 % : 0,91 à 2,35) ou de plus de 15 ans (RC de 1,52, IC95 % : 0,86 à 2,69) [240].	De très faible à faible
- 17β-œstradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie ou à un placebo durant un suivi médian de 8,1 à 15,8 ans (RRI de 0,63, IC95 % : 0,23 à 1,78; RR de 1,32, IC95 % 0,76 à 2,29) [212, 219].	Très faible
- 17β-œstradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 8,1 à 17 ans (RR [2 études] de 1,22, IC95 % : 0,99 à 1,51) [219, 230].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec œstrogène seul classique sur le risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminue le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie ou à un placebo durant un suivi médian de 15,1 à 20,3 ans (RR [2 études] de 0,83, IC95 % : 0,72 à 0,96) [214, 225].	Modéré
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi non spécifié (RR de 1,32, IC95 % : 1,00 à 1,74) [227].	Très faible
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 2 ans (RC de 0,63, IC95 % : 0,44 à 0,92) et de 2 à 4 ans (RC de 0,47, IC95 % : 0,29 à 0,76), mais l'effet lié à l'exposition serait nul pour une durée d'usage de 4 ans ou plus (RC de 1,24, IC95 % : 0,97 à 1,6) [237].	De faible à modéré
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 5 ans (RR [2 études] de 1,06, IC95 % : 0,91 à 1,24), mais il augmenterait le nombre de cas pour une durée d'usage de 5 ans ou plus (RR de 1,36 IC95 % : 1,17 à 1,58) [225, 244].	Faible

3.3.1.2.32.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de cancer du sein	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour 2 études (RR de 0,84, IC95 % : 0,12 à 5,95; RR de 0,97, IC95 % : 0,93 à 1,01), mais il augmenterait le nombre de cas pour une étude (RR de 1,15, IC95 % : 1,06 à 1,24) durant un suivi médian de 7,6 à 17 ans [227, 228, 230].	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour 1 étude (RC de 0,86, IC95 % : 0,65 à 1,13), mais il augmenterait le nombre de cas pour une étude (RR de 1,36, IC95 % : 1,15 à 1,96) durant un suivi médian non spécifié [241, 246].	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 6 mois (RRI de 1,32, IC95 % : 1,03 à 1,68), il serait nul avec un usage de 6 à 12 mois (RRI de 1,16, IC95 % : 0,85 à 1,60) et augmenterait le nombre de cas avec un usage de plus de 12 mois (RRI de 1,23, IC95 % : 1,01 à 1,51) durant un suivi médian de 4 ans [224].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de cancer du sein	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de cancer du sein ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-36 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation du nombre de cas de cancer du sein (niveau de preuve de très faible à modéré). Cet effet augmenterait avec la durée de l'hormonothérapie (niveau de preuve faible). Toutefois, l'âge à l'amorce de l'hormonothérapie modifierait l'effet (niveau de preuve très faible). Ainsi, sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une diminution de 7 cas de cancer du sein chez celles qui amorcent l'hormonothérapie à moins de 60 ans, une augmentation de 8 cas de cancer du sein chez celles qui amorcent l'hormonothérapie entre 60 et 69 ans et une augmentation de 19 cas de cancer du sein chez celles qui amorcent l'hormonothérapie à 70 ans ou plus (niveau de preuve très faible). Risque de base de 22 cas/1 000 (suivi médian NR).
- Sur 1 000 femmes en péri ou postménopauses, l'usage du 17 β -estradiol oral combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 6 cas de cancer du sein (niveau de preuve très faible). Risque de base de 22 cas/1 000 (suivi médian NR).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer du sein (niveau de preuve de très faible à faible).
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de la progestérone micronisée combinée à un estrogène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer du sein durant un suivi médian de 8 ans (niveau de preuve de très faible à faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraîne une augmentation de 9 cas de cancer du sein durant un suivi médian allant de 15 à 20 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 39 cas/1 000 durant un suivi médian de 15-20 ans.
- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraîne une augmentation du nombre de cas de cancer du sein (niveau de preuve modéré).

- Considérant la durée de l'hormonothérapie, les résultats sont divergents avec différents niveaux de preuve allant de très faible à modéré dans la littérature analysée.
- Chez les femmes en postménopause, l'usage d'une progestine autre que l'acétate de médroxyprogestérone combinée à un estrogène entraînerait une augmentation du nombre de cas de cancer du sein comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve de très faible à faible). En considérant la durée du traitement, l'effet chez les femmes traitées depuis 5 ans ou plus serait le double de celui chez les femmes traitées depuis moins de 5 ans (niveau de preuve faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes péri ou postménopauses hystérectomisées, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique seul comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 2 cas de cancer du sein (niveau de preuve très faible). Par ailleurs, il ne semble pas y avoir une tendance monotone de l'effet selon la durée de l'hormonothérapie (niveau de preuve de très faible à faible). Risque de base de 22 cas/1 000 (suivi médian NR).
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral seul ne différerait pas de celui d'un placebo ou associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer du sein durant un suivi médian allant de 8 ans à 16 ans (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol transdermique seul ne différerait pas de celui d'un placebo ou associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer du sein durant un suivi médian allant de 8 ans à 17 ans (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraîne une diminution de 9 cas de cancer du sein durant un suivi médian allant de 15 à 20 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 52 cas/1 000 durant un suivi médian de 15 à 20 ans.
- Chez les femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer du sein (niveau de preuve très faible).
- Chez les femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause qui prennent une hormonothérapie depuis moins de 4 ans, l'usage des estrogènes conjugués seuls entraîne une diminution du nombre de cas de cancer du sein comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve modéré). Toutefois, cet effet serait nul chez les femmes hystérectomisées en péri ou en postménopause qui prennent une hormonothérapie depuis 4 ans ou plus (niveau de preuve faible).

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui prennent une hormonothérapie depuis 5 ans ou plus, l'usage des estrogènes conjugués seuls entraînerait une augmentation du nombre de cas de cancer du sein comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve faible). Toutefois, cet effet serait nul chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui prennent une hormonothérapie depuis moins de 5 ans (niveau de preuve faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Chez les femmes en péri ou en postménopause, l'effet de la tibolone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue d'un cancer du sein (niveau de preuve très faible).
- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause qui prennent une hormonothérapie depuis moins de 6 mois, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 3 cas de cancer du sein durant un suivi médian de 4 ans (niveau de preuve très faible). Cette augmentation serait de 1 cas chez les femmes en péri ou en postménopause qui prennent la tibolone depuis plus de 12 mois (niveau de preuve très faible). Toutefois, cet effet serait nul chez les femmes en péri ou en postménopause qui prennent la tibolone durant 6 à 12 mois (niveau de preuve très faible).

3.3.1.2.33 Mortalité liée au cancer du sein

L'effet de l'hormonothérapie sur la mortalité liée au cancer du sein présenté dans ce document provient de 2 ECRA [131, 214] 4 études de cohortes [132, 133, 230, 253] et 2 études cas-témoins [254, 255]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis (n = 3) [131, 214, 254], au Canada (n = 1) [255], en Europe (n = 3) [132, 133, 253] et en Asie (n = 1) [230]. Le niveau de preuve varie de faible à modéré.

3.3.1.2.33.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur la mortalité liée au cancer du sein	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur la mortalité liée au cancer du sein	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 20,3 ans (RRI de 1,35, IC95 % : 0,94 à 1,95, p = 0,11) [214].	Modéré

3.3.1.2.33.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur la mortalité liée au cancer du sein chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul sur la mortalité liée au cancer du sein chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminue le nombre de cas comparativement à un placebo durant un suivi médian de 20,3 ans (RRI de 0,60, IC95 % : 0,37 à 0,97, p = 0,04) [214].	Modéré

3.3.1.2.33.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur la mortalité liée au cancer du sein	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 17 ans (RRI de 0,50, IC95 % : 0,43 à 0,59) [230].	Faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC la mortalité liée au cancer du sein	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité liée au cancer du sein ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-37 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE MORTALITÉ LIÉE AU CANCER DU SEIN

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne diffère pas de celui d'un placebo concernant la survenue de décès liés au cancer du sein durant une période de 20 ans (niveau de preuve modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à un placebo permet d'éviter 3 décès liés au cancer du sein durant un suivi médian de 20 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 8 cas/1 000 durant un suivi médian de 20 ans.

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 5 décès liés au cancer du sein durant un suivi médian de 17 ans (niveau de preuve faible). Risque de base de 9 cas/1 000 durant un suivi médian de 17 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazedoxifène/estrogène conjugué.

3.3.1.2.34 Troubles neurocognitifs majeurs

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs présenté dans ce document provient de 1 ECRA [256], 4 études de cohortes [257-260] et 2 études cas-témoins [261, 262]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause et au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 3) [256, 258, 259], en Europe (n = 2) [261, 262] et en Asie (n = 2) [257, 260]. Le niveau de preuve varie de très faible à faible.

3.3.1.2.34.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs	Niveau de preuve
- 17β-estradiol transdermique ou orale combiné à la noréthindrone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que ce soit avec un usage de moins de 1 an (RC de 0,99, IC95 % : 0,94 à 1,03), de 1 à 5 ans (RC de 0,98, IC95 % : 0,93 à 1,03) ou de 5 ans ou plus (RC de 1,00, IC95 % : 0,94 à 1,07) [261].	Faible
- Progestérone micronisée combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5, ans (RC de 0,15, IC95 % : 0,12 à 0,20) [258].	Très faible
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée concernant le 17 β -estradiol oral combiné à une progestagène.	-
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,29, IC95 % : 0,24 à 0,34) [258].	Très faible
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition augmente le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 4 ans chez les femmes âgées de 65 à 79 ans (RRI de 2,05, IC95 % : 1,21 à 3,48) [256].	Modéré

3.3.1.2.34.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que ce soit avec un usage de moins de 1 an (RC de 1,02, IC95 % : 0,95 à 1,09) ou de 5 ans ou plus (RC de 0,98, IC95 % : 0,91 à 1,04), alors qu'il diminuerait le nombre de cas avec un usage de 1 à 5 ans (RC de 0,93, IC95 % : 0,87 à 0,99) [261].	Faible
- 17β-estradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,44, IC95 % : 0,42 à 0,46) [258].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,2 ans chez les femmes âgées de 65 à 79 ans (RRI de 1,49, IC95 % : 0,83 à 2,66) [256].	Faible

3.3.1.2.34.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence de troubles neurocognitifs majeurs comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 ans (RR [2 études] de 1,21, IC95 % : 1,19 à 1,24) [257, 260].	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que la durée d'usage soit de moins de 1 an (RC de 1,02, IC95 % : 0,96 à 1,08), de 1 à 3 ans (RC de 1,00, IC95 % : 0,91 à 1,09), de 3 à 5 ans (RC de 1,01, IC95 % : 0,90 à 1,14), de 5 à 10 ans (RC de 0,98, IC95 % : 0,89 à 1,09) ou de 10 ans et plus (RC de 1,03 IC95 % : 0,86 à 1,22) [261].	Faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que la durée d'usage soit de 4 ans (RRI de 1,04, IC 95 % : 0,73 à 1,47), 5 ans (RRI de 0,95, IC 95 % : 0,64 à 1,41), 6 ans (RRI de 0,96, IC 95 % : 0,62 à 1,49) ou 7 ans (RRI de 1,42 IC 95 % : 0,91 à 2,23) [257].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de troubles neurocognitifs majeurs ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-38 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE TROUBLES NEUROCOGNITIFS MAJEURS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à la noréthindrone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant les troubles neurocognitifs majeurs (niveau de preuve faible).
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la progestérone micronisée combinée à un estrogène comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 24 cas de troubles neurocognitifs majeurs durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant suivi médian 5,1 ans.

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 20 cas de troubles neurocognitifs majeurs durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.

- Sur 1 000 femmes en postménopause âgées de 65 à 79 ans, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraîne une augmentation de 9 cas de troubles neurocognitifs majeurs durant un suivi médian de 4 ans (niveau de preuve modéré). Risque de base de 9 cas/1 000 durant un suivi médian de 4 ans.

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral ou transdermique seul ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant les troubles neurocognitifs majeurs (niveau de preuve faible).
- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol oral seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 16 cas de troubles neurocognitifs majeurs durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause âgées de 65 à 79 ans, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui d'un placebo concernant les troubles neurocognitifs majeurs durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 20 cas de troubles neurocognitifs majeurs (niveau de preuve très faible). Toutefois, cet effet serait nul chez une population combinant à la fois les femmes en péri ou en postménopause (niveau de preuve très faible et faible). Risque de base de 96 cas/1 000 durant un suivi médian de 12 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat concernant l'effet du BZE/EC.

3.3.1.2.35 Maladie d'Alzheimer

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de maladie d'Alzheimer présenté dans ce document provient de 4 études de cohortes [257, 258, 260, 263] et 4 études cas-témoins [261, 262, 264, 265]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause et au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 2) [258, 263], en Europe (n = 4) [261, 262, 264, 265] et en Asie (n = 2) [257, 260]. Le niveau de preuve varie de très faible à faible.

3.3.1.2.35.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de maladie d'Alzheimer	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,17, IC95 % : 1,13 à 1,21) [264].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène; si l'âge à l'amorce est moins de 60 ans : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie pour des durées d'usage confondues et durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,14, IC95 % : 1,09 à 1,19) [264].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène; si l'âge à l'amorce est de moins de 60 ans : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 3 ans (RC de 1,02, IC95 % : 0,92 à 1,13), de 3 à 5 ans (RC de 1,00, IC95 % : 0,86 à 1,15) ou de 5 à 10 ans (RC de 1,10, IC95 % : 1,00 à 1,20) [264].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène; si l'âge à l'amorce est de moins de 60 ans : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de 10 ans ou plus (RC de 1,20, IC95 % : 1,13 à 1,26) [264].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène; si l'âge à l'amorce est de 60 ans ou plus : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparé à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian non spécifié (RC de 1,23, IC95 % : 1,14 à 1,32) [264].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène; si l'âge à l'amorce est de 60 ans ou plus : l'effet lié à l'exposition augmenterait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 3 ans (RC de 1,20, IC95 % : 1,10 à 1,30), de 3 à 5 ans (RC de 1,32, IC95 % : 1,08 à 1,60) ou de 5 à 10 ans (RC de 1,36, IC95 % : 1,10 à 1,69) [264].	Faible
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène; si l'âge à l'amorce est de 60 ans ou plus : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de 10 ans ou plus (RC de 0,73, IC95 % : 0,39 à 1,35) [264].	Très faible
- Progestérone micronisée combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,13, IC95 % : 0,08 à 0,20) [258].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de maladie d'Alzheimer	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,26, IC95 % : 0,20 à 0,35) [258].	Très faible
- AMP combinée à un estrogène : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie pour une durée d'usage de moins de 1 an (RC de 1,08, IC95 % : 0,98 à 1,18), de 1 à 5 ans (RC de 1,06, IC95 % : 0,96 à 1,16) ou de 5 ans ou plus (RC de 1,11, IC95 % : 0,96 à 1,27) [261].	De très faible à faible

3.3.1.2.35.2 Hormonothérapie avec œstrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec œstrogène seul dite bio-identique sur le risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-œstradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que ce soit avec un usage de moins de 1 an (RC de 1,08, IC95 % : 0,98 à 1,19) ou de 5 ans ou plus (RC de 1,02, IC95 % : 0,92 à 1,12), alors qu'il diminuerait l'incidence avec un usage de 1 à 5 ans (RC de 0,88 IC95 % : 0,79 à 0,97) [261].	Faible
- 17β-œstradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,46, IC95 % : 0,43 à 0,50) [258].	Très faible
- 17β-œstradiol transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,24, IC95 % : 0,18 à 0,32) [258].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec œstrogène seul classique sur le risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Œstrogènes conjugués seuls : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de cas comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 5,1 ans (RC de 0,45, IC95 % : 0,42 à 0,47) [258].	Très faible

3.3.1.2.35.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de maladie d'Alzheimer	Niveau de preuve
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition augmenterait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 11,5 ans (RR [2 études] de 1,04, IC95 % : 1,01 à 1,07) [257, 260].	Très faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que la durée d'usage soit de moins de 1 an (RC de 1,07, IC95 % : 0,98 à 1,17), de 1 à 3 ans (RC de 1,00, IC95 % : 0,87 à 1,14), de 3 à 5 ans (RC de 1,04, IC95 % : 0,87 à 1,23), de 5 à 10 ans (RC de 1,12, IC95 % : 0,97 à 1,30) ou de 10 ans et plus (RC de 1,24 IC95 % : 0,96 à 1,59) [261].	Faible
- Tibolone : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que la durée d'usage soit de 4 ans (RRI de 0,95, IC95 % : 0,65 à 1,38), 5 ans (RRI de 0,85, IC95 % : 0,55 à 1,31), 6 ans (RRI de 0,88, IC95 % : 0,55 à 1,40) ou 7 ans (RRI de 1,33 IC95 % : 0,83 à 2,15) [257].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de maladie d'Alzheimer	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur le risque de maladie d'Alzheimer ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-39 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LE RISQUE DE MALADIE D'ALZHEIMER

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie à moins de 60 ans, l'effet du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène pour une durée d'usage de moins de 10 ans ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve faible). Cependant, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène pour une durée d'usage de 10 ans ou plus entraînerait une augmentation du nombre de cas de maladie d'Alzheimer comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve faible). Note : Nombre de cas non estimé à cause de données manquantes.
- Chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie à 60 ans ou plus, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène pour toute durée d'usage entraînerait une augmentation du nombre de cas de maladie d'Alzheimer comparativement à l'absence d'hormonothérapie (niveau de preuve faible). Note : Nombre de cas non estimé à cause de données manquantes.
- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de progestérone micronisée combinée à un estrogène comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 25 cas de maladie d'Alzheimer durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.

Hormonothérapie combinée classique

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 21 cas de maladie d'Alzheimer durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.
- Chez les femmes en postménopause, l'effet de l'acétate de médroxyprogestérone combiné à un estrogène ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de la maladie d'Alzheimer (niveau de preuve de très faible à faible).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause indépendamment de l'âge à l'amorce de l'hormonothérapie, l'usage du 17 β -estradiol oral ou transdermique seul durant 1 à 5 ans comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une diminution du nombre de cas de maladie d'Alzheimer (niveau de preuve faible). Cet effet serait nul lorsque l'usage de l'estradiol durerait moins de 1 an ou de 5 ans et plus (niveau de preuve faible).

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol oral seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 15 cas de maladie d'Alzheimer durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.
- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage du 17 β -estradiol transdermique seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 22 cas de maladie d'Alzheimer durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage des estrogènes conjugués seuls comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 16 cas de maladie d'Alzheimer durant un suivi médian de 5 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 29 cas/1 000 durant un suivi médian de 5,1 ans.

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie entraînerait une augmentation de 3 cas de maladie d'Alzheimer durant un suivi médian de 12 ans (niveau de preuve très faible). Toutefois, cet effet serait nul chez une population combinant à la fois les femmes en péri ou en postménopause (niveau de preuve très faible et faible). Risque de base de 63 cas/1 000 durant un suivi médian de 12 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du BZE/EC.

3.3.1.2.36 Mortalité liée aux troubles neurocognitifs majeurs

L'effet de l'hormonothérapie sur la mortalité liée aux troubles neurocognitifs majeurs présenté dans ce document provient de 1 ECRA [131]. Cette étude a porté sur des femmes en postménopause aux États-Unis. Les résultats des effets de l'hormonothérapie sur la mortalité liée aux troubles neurocognitifs majeurs ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-40 du document *Annexes complémentaires 3*.

3.3.1.2.37 Mortalité de toutes causes

L'effet de l'hormonothérapie sur le risque de mortalité de toutes causes, présenté dans ce document, provient de 7 ECRA [15, 107-109, 131, 212, 266] et de 5 études de cohortes [104, 111, 132, 134, 267]. Ces études ont porté sur des femmes en postménopause et parfois au statut ménopausique non défini aux États-Unis (n = 6) [15, 104, 108, 109, 131, 266], en Europe (n = 4) [132, 134, 212, 267] en Asie (n = 1) [111], et une étude internationale [107] a été réalisée. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

3.3.1.2.37.1 Hormonothérapie combinée

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique sur le risque de mortalité de toutes causes	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de décès comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 9 ans (RC de 0,76, IC95 % : 0,72 à 0,79) [134].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie combinée classique sur le risque de mortalité de toutes causes	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP : l'effet lié à l'exposition ne diffère pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 19 ans (RRI de 1,02, IC95 % : 0,97 à 1,08) [266].	Modéré
- Estrogènes conjugués combinés à l'AMP (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo, que l'âge au premier usage soit entre 50 et 59 ans (RRI de 0,89, IC95 % : 0,53 à 1,48), 60 et 69 ans (RRI de 1,08, IC95 % : 0,79 à 1,49) ou 70 et 79 ans (RRI de 1,02, IC95 % : 0,74 à 1,40) [15].	De très faible à faible

3.3.1.2.37.2 Hormonothérapie avec estrogène seul

Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul dite bio-identique sur le risque de mortalité de toutes causes chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- 17β-estradiol oral ou transdermique seul : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de décès comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 9 à 15,8 ans (RR [2 études] de 0,65, IC95 % : 0,62 à 0,68) [134, 212].	Très faible
- 17β-estradiol oral seul : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 15,8 ans (RRI de 0,44, IC95 % : 0,15 à 1,27) [212].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé de l'hormonothérapie avec estrogène seul classique sur le risque de mortalité de toutes causes chez les femmes hystérectomisées	Niveau de preuve
- Estrogènes conjugués seuls : dans une étude, l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo durant un suivi médian de 19 ans (RRI de 0,97, IC95 % : 0,91 à 1,03) [266], mais son usage diminuerait l'incidence comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 9 ans dans une autre étude [134].	Très faible
- Estrogènes conjugués seuls (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition ne différerait pas de celui d'un placebo ou de celui associé à l'absence d'hormonothérapie, que l'âge au premier usage soit entre 50 et 59 ans (RRI de 0,56, IC95 % : 0,30 à 1,04), 60 et 69 ans (RRI de 1,00, IC95 % : 0,73 à 1,38) ou 70 et 79 ans (RRI de 1,01, IC95 % : 0,72 à 1,41) [15].	De très faible à faible

3.3.1.2.37.3 Autres types d'hormonothérapie

Effet de l'usage actuel ou passé de la tibolone sur le risque de mortalité de toutes causes	Niveau de preuve
- Tibolone (usage actuel seulement) : l'effet lié à l'exposition diminuerait le nombre de décès comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 9 ans (RC de 0,57, IC95 % : 0,47 à 0,68) [134].	Très faible
Effet de l'usage actuel ou passé du BZE/EC sur le risque de mortalité de toutes causes	Niveau de preuve
- Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée	-

Des résultats complémentaires portant sur les effets de l'hormonothérapie sur la mortalité de toutes causes ont été extraits et analysés selon l'usage actuel ou passé, la voie d'administration, la durée d'usage, l'âge à l'amorce du traitement et la posologie. Toutefois, ces résultats n'ont pas été décrits dans ce rapport. Ils sont présentés dans le tableau C-41 du document *Annexes complémentaires 3*.

CONSTATS — EFFETS DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR LA MORTALITÉ DE TOUTES CAUSES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve provenant de la revue systématique, les constats suivants ont été dégagés.

Hormonothérapie combinée dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral ou transdermique combiné à une progestagène comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 26 décès de toute cause durant un suivi médian de 9 ans (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie combinée classique

- Chez les femmes en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie entre 50 et 79 ans, l'effet des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de décès de toute cause durant un suivi médian de 19 ans (niveau de preuve de très faible à modéré).

Hormonothérapie estrogène seul dite bio-identique

- Sur 1 000 femmes hystérectomisées en postménopause, l'usage de 17 β -estradiol oral ou transdermique seul comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 42 décès de toute cause durant un suivi médian de 9 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 120 cas/1 000 durant un suivi médian de 9 ans.
- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause, l'effet du 17 β -estradiol oral seul ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de décès de toute cause durant un suivi médian de 16 ans (niveau de preuve très faible).

Hormonothérapie estrogène seul classique

- Chez les femmes hystérectomisées en postménopause qui amorcent l'hormonothérapie entre 50 et 79 ans, l'effet des estrogènes conjugués seuls ne différerait pas de celui associé à l'absence d'hormonothérapie concernant la survenue de décès de toute cause durant un suivi médian de 19 ans (niveau de preuve de très faible à faible).

Autres types d'hormonothérapie

- Sur 1 000 femmes en péri ou en postménopause, l'usage de la tibolone comparativement à l'absence d'hormonothérapie permettrait d'éviter 48 décès de toute cause durant un suivi médian de 9 ans (niveau de preuve très faible). Risque de base de 120 cas/1 000 durant un suivi médian de 9 ans.
- Données insuffisantes pour l'élaboration d'un constat sur l'effet du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

3.3.1.2.38 Vieillesse cutané

Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée.

3.3.1.2.39 Perte et affinement des cheveux

Aucune étude n'a pu être retenue dans la littérature analysée.

3.3.2 Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie

3.3.2.1 Description des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de repérer 2 410 documents publiés entre janvier 2017 et février 2024. À la suite de la sélection, 30 documents qui présentent de l'information ou des recommandations cliniques concernant l'usage de l'hormonothérapie durant la périménopause et la postménopause ont été retenus.

Des 30 documents retenus, 13 ont une méthodologie d'élaboration qui a été jugée adéquate selon la grille AGREE II. Ils ont été publiés par le American College of Obstetrician and Gynecologists [268], le Collège national des gynécologues et obstétriciens français en collaboration avec le Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal [2], le Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe en collaboration avec le Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [269], le MHT Eligibility Criteria Group [270], le National Institute for Health and Care Excellence [19], la Société des obstétriciens-gynécologues du Canada [1, 271-276] et la United States Preventive Service Task Force [277].

De plus, 17 documents qui incluent de l'information ou des recommandations cliniques et pour lesquels la méthodologie d'élaboration a été jugée inadéquate selon la grille AGREE II ont été retenus. Ces documents ont été produits par des groupes d'experts renommés dans le domaine de la ménopause; ils ont permis d'ajouter de l'information clinique et de mettre en perspective certaines recommandations provenant des documents dont la méthodologie avait été jugée adéquate. Ils ont été publiés par la North American Menopause Society [3, 278-280], le Collège national des gynécologues et obstétriciens français en collaboration avec le Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal [281], l'European Menopause and Andropause Society [282-284], l'Italian Society of Menopause en collaboration avec l'Italian Society of Gynecology of the Third Age [285, 286], l'Italian Association of Sleep Medicine [6], l'Asociación Española para el Estudio de la Menopausia en collaboration avec la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [287], l'American Association of Clinical Endocrinologists [5, 288], l'International Society for the Study of Vulvovaginal Disease [289] et l'American College of Obstetrician and Gynecologists [290, 291].

Finalement, l'information sur les différents stades de la ménopause présentée par le STRAW+10 Collaborative Group a aussi été prise en considération [292].

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la recherche de la littérature grise, sous forme de diagramme PRISMA, la liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion ainsi que l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus sont présentés dans le document *Annexes complémentaires 1* (figure B-1, tableaux C-2 et D-1). Les tableaux d'extraction de l'information et des recommandations cliniques sont consultables sur demande.

3.3.2.2 Population visée

3.3.2.2.1 Information et recommandation tirées des documents retenus

Aucun document retenu n'a été utilisé pour baliser la population visée par ces travaux.

3.3.2.2.2 Perspective des parties prenantes

Selon l'expérience clinique de certaines parties prenantes, les femmes qui ont eu une ménopause avant l'âge de 40 ans devraient être exclues des présents travaux, puisqu'il s'agit d'une insuffisance ovarienne prématurée qui requiert une prise en charge différente et qui doit être orientée vers la médecine spécialisée. De plus, alors que plusieurs parties prenantes ont fait valoir que les personnes transgenres devraient être exclues des présents travaux en raison des particularités liées à l'hormonothérapie pour cette population, d'autres ont plutôt souligné le besoin grandissant d'information au sujet des personnes transgenres. En effet, le suivi médical des personnes transgenres peut être effectué par des professionnels de première ligne et la gestion des manifestations cliniques liées à la ménopause est similaire à celle des femmes cisgenres. D'après certaines parties prenantes, les personnes transgenres pourraient être orientées vers la médecine spécialisée si le médecin de famille juge qu'il n'a pas l'expertise pour les prendre en charge.

RECOMMANDATION – Population visée

À la suite de l'analyse du processus itératif avec les membres du comité consultatif, la population visée par la recommandation des présents travaux se définit ainsi :

- Toutes les personnes en périménopause ou en postménopause, quelle que soit leur identité de genre. Les femmes qui ont eu une ménopause avant l'âge de 40 ans sont exclues de ces travaux.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.3 Terminologie

3.3.2.3.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

La majorité des documents retenus définissent l'hormonothérapie par l'usage d'estrogènes systémiques seuls ou combinés à une progestagène [1-3, 5, 6, 19, 269, 270, 277, 286, 287]. Les documents qui traitent des manifestations cliniques génito-urinaires emploient les termes *estrogènes vaginaux* [1, 5, 19, 269, 283], *estrogènes à administration locale* [285] ou *estrogènes vaginaux à faible dose* [268, 280, 281, 289] pour désigner les estrogènes à action locale. Certains documents incluent également d'autres types d'hormonothérapie systémique (combinaison bazédoxifène et estrogènes conjugués, tibolone) [1, 3, 5, 283, 286, 287] ou à action locale (prastérone [également appelée DHEA] et ospémifène) [1, 280, 283, 285, 289] ou encore le dispositif intra-utérin de lévonorgestrel [1, 3, 283, 286-288].

La majorité des documents retenus emploient le terme *progestagènes* (ou gestagènes) pour désigner toutes les molécules qui ont des propriétés progestatives (y compris la progestérone micronisée et les molécules synthétiques) [1-3, 5, 19, 269, 286, 287]. Le terme *progestines* exclut la progestérone micronisée et désigne généralement les molécules synthétiques qui ont des propriétés progestatives, selon trois des documents retenus [2, 3, 286].

Le terme *hormonothérapie bio-identique* est employé dans certains documents retenus pour désigner les préparations magistrales d'hormonothérapie [1, 3, 5, 19, 283, 287].

3.3.2.3.2 Perspective des parties prenantes

Certaines parties prenantes ont mentionné l'usage du terme *progestatif* pour désigner soit l'ensemble des molécules qui possèdent des propriétés progestatives, soit seulement les molécules synthétiques. Dans le cadre de ces travaux, les parties prenantes ont été d'avis que les termes *progestagènes* (pour désigner la classe) et *progestines* (pour désigner les progestagènes synthétiques) étaient les plus adéquats.

Selon certaines parties prenantes, bien que le terme *hormonothérapie bio-identique* employé au Québec soit inexact (voir [section 3.1.2](#)), il est adéquat de l'employer dans le cadre de ces travaux pour désigner les hormones dont la structure moléculaire est identique à celle des hormones produites par le corps humain (17 β -estradiol, progestérone micronisée). Les hormones dont la structure moléculaire est différente de celles produites par le corps humain (estrogènes conjugués, acétate de médroxyprogestérone et autres progestines) sont désignées par le terme *hormonothérapie classique* dans le cadre de ces travaux. Les autres agents hormonaux désignent des molécules d'autres classes pharmacologiques (tibolone, bazédoxifène/estrogènes conjugués, prastérone [DHEA], ospémifène).

CONSTATS — Terminologie

Les constats dégagés sont issus des données provenant des documents retenus et des perspectives des différentes parties prenantes.

- L'hormonothérapie à action locale agit spécifiquement sur les tissus génitaux et urinaires et elle comprend :
 - les estrogènes vaginaux : 17 β -estradiol, estrogènes conjugués et estrone;
 - les autres agents hormonaux : prastérone vaginale (DHEA) et ospémifène.
- L'hormonothérapie systémique comprend :
 - les estrogènes oraux ou transdermiques : 17 β -estradiol oral ou transdermique et estrogènes conjugués oraux;
 - les progestagènes : progestérone micronisée, progestines (p. ex. acétate de médroxyprogestérone, noréthindrone) et dispositif intra-utérin de lévonorgestrel;
 - les autres agents hormonaux : tibolone et combinaison bazédoxifène/estrogènes conjugués.
- Dans le cadre de ces travaux :
 - l'hormonothérapie dite bio-identique désigne les hormones dont la structure moléculaire est identique à celle des hormones produites par le corps humain (17 β -estradiol, progestérone micronisée);
 - l'hormonothérapie classique désigne les hormones dont la structure moléculaire est différente de celles produites par le corps humain (estrogènes conjugués, acétate de médroxyprogestérone et autres progestines).

3.3.2.4 Évaluation clinique

3.3.2.4.1 Manifestations cliniques

3.3.2.4.1.1 *Information et recommandations tirées des documents retenus*

La majorité des documents retenus listent les principales manifestations cliniques liées à ménopause. Il ressort de la synthèse de l'information que la périménopause et la postménopause peuvent entraîner une grande variété de manifestations cliniques qui peuvent toucher plusieurs systèmes à une intensité variable. En plus de l'arrêt ou des irrégularités des cycles menstruels, les manifestations cliniques les plus communes sont les symptômes vasomoteurs, les symptômes psychologiques et les symptômes génito-urinaires. Ces manifestations cliniques peuvent compromettre la qualité de vie en entraînant des effets négatifs sur la vie professionnelle, personnelle et sociale [1-3, 6, 19, 283, 286-288].

3.3.2.4.1.2 *Symptômes vasomoteurs*

Le terme *symptômes vasomoteurs* désigne principalement les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes [1, 2, 19, 283, 287]. Selon plusieurs documents, les symptômes vasomoteurs constituent le signe distinctif de la ménopause, avec une prévalence de 70 à 80 % des femmes en postménopause, dont 20 à 25 % rapportent des symptômes sévères [1-3, 288]. Les symptômes vasomoteurs débutent généralement durant la périménopause et perdurent habituellement entre quatre et sept ans, mais ils peuvent durer jusqu'à 15 ans et même davantage dans certains cas [2, 3, 283]. Certaines femmes plus âgées peuvent aussi présenter des symptômes vasomoteurs de nombreuses années après leur ménopause [3]. Cinq documents mentionnent également le lien de causalité potentiel entre l'intensité des symptômes vasomoteurs et l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire à la ménopause [1, 3, 277, 283, 288]. Selon un des documents retenus, ce constat pourrait éventuellement mener à un changement de la pratique, alors que le traitement des symptômes vasomoteurs pourrait avoir le double avantage de soulager les symptômes et de prévenir des maladies cardiovasculaires à long terme [1]. Un autre document spécifie toutefois que, bien que la ménopause soit associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires, les données scientifiques ne permettent pas de déterminer si ce risque est associé au vieillissement ou à la ménopause [282].

3.3.2.4.1.3 *Manifestations cliniques génito-urinaires*

La description des manifestations cliniques génitales et urinaires se trouve dans 11 des documents retenus [3, 19, 268, 273, 278, 280, 281, 283, 285, 288, 289]. La majorité de ces documents emploient le terme *syndrome génito-urinaire de la ménopause* (SGUM) pour définir l'ensemble des signes et symptômes causés par la déficience en estrogènes au niveau des organes génitaux et urinaires. Le terme *syndrome génito-urinaire de la ménopause* remplace celui d'*atrophie vulvo-vaginale* qui se limite aux changements génitaux et exclut les manifestations cliniques urinaires.

Les principaux symptômes et signes cliniques du SGUM rapportés dans les documents retenus sont similaires. Les symptômes peuvent être classés en trois catégories :

- 1) symptômes génitaux (sécheresse vaginale, brûlure et irritation),
- 2) symptômes sexuels (manque de lubrification, dyspareunie et altération de la fonction sexuelle) et
- 3) symptômes urinaires (urgence, dysurie et infections urinaires récurrentes).

Les signes cliniques qui caractérisent le SGUM sont variés et ne sont pas toujours visibles à l'examen physique. Ils comprennent l'atrophie labiale, la sécheresse vaginale, la sténose introïtale et l'atrophie clitoridienne. Dans les cas graves, la surface vaginale peut être friable et hypopigmentée, avec des pétéchies, des ulcérations et des déchirures ainsi que des lésions urétrales telles que des caroncules, des prolapsus ou des polypes. Le pH vaginal peut s'élever au-dessus de 5,0 en raison du déséquilibre de la flore vaginale.

La plupart des documents retenus mentionnent que le SGUM nuit significativement à la qualité de vie et à la santé sexuelle [19, 273, 280, 281, 283, 285, 289].

L'estimation de la prévalence globale du SGUM est abordée dans huit documents [19, 273, 280, 281, 283, 285, 289]. Il ressort de ces documents que la prévalence du SGUM est probablement sous-estimée en raison des réticences des femmes à en parler à leur professionnel de la santé, mais aussi à cause des symptômes hétérogènes qui sont souvent perçus comme étant secondaires au vieillissement normal. Certains de ces documents rapportent une estimation de la prévalence du SGUM de 40 à 50 % basée sur les symptômes autorapportés [19, 273], alors que d'autres mentionnent une prévalence de 10 à 74 % [280, 281]. Un des documents retenus, qui aborde exclusivement l'atrophie vulvovaginale, rapporte que sa prévalence est d'environ 65 % un an après la ménopause, mais qu'elle peut atteindre 85 % cinq ans après la ménopause, selon les résultats d'un sondage mené dans la population italienne en postménopause [289]. Bien que le SGUM soit davantage associé à la postménopause, puisqu'il est lié à un déficit estrogénique persistant, certains documents rapportent qu'il peut également se développer durant la périménopause [283, 285].

En dépit de la forte prévalence du SGUM, seule une minorité de femmes consultent un professionnel de la santé à cause de ces symptômes, selon les documents retenus [280]. La recherche proactive des symptômes du SGUM devrait être systématique chez les femmes en périménopause ou en postménopause, et elle devrait être poursuivie à long terme, car les symptômes peuvent être insidieux et se développer plusieurs années après la ménopause [19, 273, 280, 283, 285].

Les principaux facteurs de risque de développer un SGUM sont l'âge, le nombre d'années écoulées depuis la ménopause et la diminution de l'activité sexuelle [281, 285, 289]. Les femmes avec antécédent de cancer du sein sont davantage touchées par ce syndrome, particulièrement si elles sont traitées avec du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase [268, 278].

3.3.2.4.1.4 Symptômes psychologiques

Les effets psychologiques de la périménopause et de la postménopause sont rapportés dans dix des documents retenus [2, 3, 6, 19, 274, 279, 283, 284, 286, 287]. Les principaux symptômes rapportés sont l'instabilité émotionnelle ainsi que les symptômes anxieux ou dépressifs. Trois documents décrivent la périménopause comme étant une période de vulnérabilité associée au développement de symptômes dépressifs [274, 279, 284]. De plus, trois de ces documents mentionnent que le risque de symptômes dépressifs peut augmenter avec la présence de symptômes vasomoteurs [3, 274, 284].

3.3.2.4.1.5 *Autres manifestations cliniques*

Les autres manifestations cliniques de la périménopause ou de la postménopause rapportées dans les documents retenus sont les suivantes : les altérations du sommeil (habitudes de sommeil perturbées, diminution de la qualité du sommeil, insomnie, fatigue), fortement associées à la présence de symptômes vasomoteurs [2, 3, 6, 274, 283, 286-288], la fatigue (diminution de l'énergie, augmentation de l'appétit) [279], les problèmes sexuels (perte d'intérêt sexuel, diminution de la libido, trouble du désir hypoactif) [2, 3, 19, 275, 279, 283, 286, 287], les douleurs articulaires ou musculaires [2, 19, 286, 287], les difficultés cognitives (troubles de la concentration ou de la mémoire), souvent désignés sous le terme « brouillard mental » [274, 279, 283], la sarcopénie, ou perte de masse musculaire, qui serait toutefois multifactorielle : vieillissement, hypoestrogénisme et postménopause [3, 19, 283], les changements métaboliques (augmentation du rapport graisse/masse maigre et diminution du métabolisme de base) [3], le gain pondéral [2, 279], les changements capillaires (amincissement et alopécie) [3] et la perte de densité osseuse [3, 271].

3.3.2.4.2 *Perspective des parties prenantes*

Selon certaines parties prenantes, l'information véhiculée dans le public attribue une très grande quantité de symptômes à la ménopause, sans discrimination entre les manifestations cliniques spécifiques et non spécifiques. En effet, ils mentionnent qu'en présence de symptômes non spécifiques exclusivement (p. ex. difficultés cognitives, douleurs articulaires ou musculaires, symptômes psychologiques) il est peu probable que la cause de ces symptômes soit liée à la périménopause ou à la postménopause. Selon l'expérience clinique de plusieurs parties prenantes consultées, la majorité des femmes en périménopause ou en postménopause présenteront au moins une de ces manifestations cliniques spécifiques, soit altérations du sommeil, diminution de la libido, manifestations cliniques génito-urinaires et symptômes vasomoteurs, accompagnées d'une aménorrhée prolongée ou de cycles menstruels irréguliers.

L'importance de distinguer les bouffées de chaleur vasomotrices de la transpiration à l'effort, qui est un symptôme fréquent lors du vieillissement, ainsi que des bouffées de chaleur provoquées par la prise de certains médicaments tels que les antidépresseurs, a été exprimée lors des consultations.

En ce qui concerne le SGUM, selon l'expérience clinique de certaines parties prenantes, la présence des manifestations cliniques est suffisante pour commencer le traitement. Il n'est pas nécessaire de pratiquer un examen gynécologique ou un test de pH vaginal, mais ceux-ci pourraient être utiles afin d'éliminer d'autres causes possibles de la dyspareunie ou de l'inconfort vaginal (p. ex. lichen scléreux). Une seule ou plusieurs manifestations cliniques du SGUM peuvent être présentes.

Les autres manifestations cliniques mentionnées par les parties prenantes peuvent être liées à la ménopause, mais elles n'y sont pas spécifiques. En outre, elles mentionnent que le lien direct entre la ménopause et certaines manifestations cliniques est incertain (p. ex. fatigue, changements capillaires ou métaboliques). Selon l'expertise clinique de

certaines parties prenantes, le gain pondéral, surtout au niveau abdominal, est associé davantage à la périménopause et la postménopause plutôt qu'à l'hormonothérapie. De plus, la perte de densité osseuse et la perte de masse musculaire sont des conséquences de la ménopause et du vieillissement à long terme.

INFORMATION CLINIQUE – Manifestations cliniques de la périménopause et de la postménopause

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés.

- Les manifestations cliniques liées à la périménopause et à la postménopause :
 - peuvent toucher plusieurs systèmes à une intensité variable, ce qui peut avoir un impact défavorable sur la qualité de vie;
 - débutent généralement à la périménopause et persistent en moyenne de 4 à 7 ans, mais elles peuvent durer jusqu'à 15 ans et même davantage chez certaines femmes. Les manifestations génito-urinaires peuvent persister jusqu'au décès.
- La majorité des femmes présenteront au moins une de ces manifestations cliniques :
 - Altérations du sommeil;
 - Manifestations cliniques génito-urinaires;
 - Manifestations cliniques sexuelles (p. ex. diminution de la libido ou du désir, altération de la fonction sexuelle);
 - Symptômes vasomoteurs, qui comprennent les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes ou diurnes.
- D'autres manifestations cliniques sont possibles, telles que (liste non exhaustive) :
 - Difficultés cognitives (p. ex. pertes de mémoire, difficultés à se concentrer);
 - Douleurs articulaires ou musculaires;
 - Gain pondéral, surtout au niveau abdominal;
 - Instabilité émotionnelle;
 - Symptômes anxieux ou dépressifs.
- Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) :
 - est caractérisé par l'ensemble des manifestations cliniques causées par la déficience en estrogènes au niveau des organes génitaux et des voies urinaires (p. ex. dyspareunie, dysurie, sensation d'inconfort ou sécheresse vaginale, incontinence urinaire, infections urinaires récurrentes, urgence mictionnelle);
 - peut être caractérisé par la présence d'une seule ou plusieurs manifestations cliniques;

- peut entraîner des manifestations cliniques insidieuses qui peuvent se développer même plusieurs années après la ménopause;
- peut progresser avec l'âge, le nombre d'années écoulées depuis la ménopause, la diminution de l'activité sexuelle ou l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase;
- pourrait être sous-rapporté en raison des réticences à en parler et des symptômes qui sont souvent perçus comme étant secondaires au vieillissement normal.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

RECOMMANDATIONS – Manifestations cliniques de la périménopause et de la postménopause (SGUM)

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- Questionner les femmes sur la présence de SGUM.
- Un examen gynécologique ou un test de pH vaginal ne sont pas requis de routine pour l'évaluation du SGUM, mais ils pourraient être utiles pour éliminer d'autres causes possibles.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.4.3 Statut ménopausique

3.3.2.4.3.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

Les définitions de la périménopause, de la postménopause ou de la ménopause apparaissent dans sept des documents retenus [2, 3, 19, 277, 279, 283, 288]. Il ressort de la synthèse de l'information que la périménopause (également nommée *transition ménopausique* dans certains documents) débute avec les premières irrégularités du cycle menstruel et se termine après 12 mois d'aménorrhée, qui définit le début de la postménopause. Le terme *postménopause* est employé dans la plupart des documents plutôt que le terme *ménopause* qui se réfère spécifiquement au dernier cycle menstruel, confirmé rétrospectivement après 12 mois d'aménorrhée.

Quelques précisions sont apportées dans certains documents. L'âge moyen de la ménopause se situe entre 51 et 52 ans, mais elle survient généralement entre 45 et 55 ans [2, 277, 283]. La ménopause est dite précoce lorsqu'elle survient entre 40 et 45 ans. Si elle survient avant l'âge de 40 ans, il s'agit d'insuffisance ovarienne prématurée [2, 3, 19, 283]. Les femmes qui ont une ménopause avant l'âge de 45 ans voient leur risque cardiovasculaire et fracturaire significativement augmenté, et ce risque peut être réduit par l'usage d'hormonothérapie jusqu'à l'âge moyen de la ménopause [1]. La périménopause débute généralement vers la mi-quarantaine et dure environ 4 ans [2].

Par ailleurs, la ménopause peut également être induite par une intervention médicale, comme la salpingo-ovariectomie bilatérale ou un traitement gonadotoxique [2, 283]. Selon un des documents retenus, une reprise tardive de la fonction ovarienne est possible chez les femmes ménopausées à la suite d'un traitement gonadotoxique [2].

Le risque de grossesse spontanée ou les besoins en matière de contraception chez les femmes en périménopause sont abordés dans quatre des documents retenus [1, 2, 19, 283]. Il ressort de la synthèse de l'information que les besoins en matière de contraception doivent être abordés avec toutes les femmes de moins de 50 ans ou dont le dernier cycle menstruel s'est produit il y a moins d'un an. Bien que le risque de grossesse diminue naturellement avec l'âge, la fertilité ne peut être considérée comme nulle tant que les cycles menstruels ne sont pas terminés. Le risque de grossesse est toutefois faible après 50 ans, soit de 1 à 5 grossesses sur 1 000 femmes/année [2].

3.3.2.4.3.2 *Perspective des parties prenantes*

Certaines parties prenantes ont mentionné que les différents stades de la périménopause sont en général méconnus par la population générale, mais également par plusieurs professionnels de la santé. Différents termes sont employés pour désigner la périménopause. Selon les différentes parties prenantes, la classification STRAW-10 est utile pour définir les stades précoce et tardif de la périménopause [292], qui correspondent respectivement aux stades de la préménopause et de la périménopause mentionnés par certains des cliniciens consultés. Selon cette classification, la périménopause est associée à la défaillance progressive des ovaires, qui se manifeste au départ par un raccourcissement des cycles menstruels qui peuvent être ovulatoires ou non, puis un allongement progressif des cycles qui sont de plus en plus anovulatoires, jusqu'à l'aménorrhée prolongée. Les niveaux sériques d'estradiol, de progestérone et d'hormone folliculostimulante (FSH) sont très variables au début de la périménopause, puis le niveau d'estradiol diminue graduellement en même temps que le niveau de FSH augmente de façon durable, au fur et à mesure que l'écart entre les cycles menstruels s'allonge [292].

Certaines parties prenantes ont rapporté que les besoins de contraception durant la périménopause semblent méconnus de la population concernée. De plus, ils ont précisé que les besoins en contraception pourraient être considérés chez les femmes qui ont eu une ménopause secondaire à un traitement gonadotoxique, surtout si elles ont moins de 40 ans, parce qu'une reprise de la fonction ovarienne est possible, bien que rare.

Selon l'expérience clinique de certaines parties prenantes, les manifestations cliniques liées au déficit estrogénique persistant, donc à partir de la périménopause tardive, sont plus susceptibles de répondre à l'hormonothérapie que celles qui sont liées aux grandes fluctuations hormonales qui caractérisent la périménopause précoce – p. ex. mastalgie lors d'un pic estrogénique, manifestations cliniques psychologiques pendant la phase lutéale, bouffées de chaleur en période de saignement. Selon plusieurs parties prenantes consultées, une grande partie de la population a interprété que l'hormonothérapie devrait être amorcée même au stade précoce de la périménopause. Elles rapportent que cet enjeu constitue un défi dans leur pratique.

Selon les différentes parties prenantes, le terme à employer dans les présents travaux pour désigner la période qui commence après la confirmation de la ménopause devrait être *postménopause*, tel que décrit dans la classification STRAW-10 [292]. Certains cliniciens emploient également le terme *ménopause* pour décrire cette période.

Selon certaines parties prenantes, les termes *ménopause précoce* et *ménopause prématurée* peuvent prêter à confusion. Il est donc préférable de préciser qu'une prise en charge en médecine spécialisée est nécessaire si la ménopause survient avant l'âge de 40 ans, puisque l'insuffisance ovarienne prématurée requiert une prise en charge différente. De plus, la majorité des parties prenantes consultées estiment que la prise en charge des femmes qui ont une ménopause avant l'âge de 45 ans devrait inclure la prévention des fractures de fragilisation et des maladies cardiovasculaires.

INFORMATION CLINIQUE – Statut ménopausique

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés.

La ménopause :

- est confirmée rétrospectivement comme étant la date de la dernière menstruation précédant 12 mois d'aménorrhée;
- peut survenir naturellement, généralement entre 45 et 55 ans (âge moyen de 52 ans) ou être induite (p. ex. par une salpingo-ovariectomie bilatérale ou un traitement gonadotoxique);
- représente un facteur de risque significatif de fracture de fragilisation et de maladie cardiovasculaire si elle survient avant l'âge de 45 ans;
- est considérée comme étant causée par une insuffisance ovarienne prématurée si elle survient avant l'âge de 40 ans.

Le stade précoce de la périménopause :

- peut entraîner des changements dans les cycles menstruels, d'abord subtils (p. ex. légèrement plus rapprochés, abondants, prolongés);
- est caractérisé par des cycles menstruels irréguliers, avec des intervalles entre les cycles de moins de 60 jours;
- peut entraîner des manifestations cliniques de façon cyclique liées aux grandes fluctuations hormonales;
- le risque de grossesse spontanée est encore présent à ce stade;
- est associé à des niveaux sériques de FSH et d'estradiol très variables;
- est aussi appelé préménopause.

Le stade tardif de la pérимénopause :

- est caractérisé par des cycles menstruels allongés avec des intervalles entre les cycles de plus de 60 jours, de façon persistante;
- peut entraîner des manifestations cliniques à n'importe quel moment du cycle, qui sont liées à l'état de déficit estrogénique;
- le risque de grossesse est faible, mais l'ovulation est imprévisible;
- est associé à niveaux sériques de FSH et d'estradiol variables, surtout si les intervalles entre les cycles sont de moins de trois mois.

La postménopause :

- est caractérisée par une aménorrhée depuis 12 mois ou plus, sans autre cause évidente;
- peut entraîner des manifestations cliniques liées à l'état de déficit estrogénique persistant, surtout au cours des premières années, puis qui s'estompent généralement;
- le risque de grossesse est absent;
- est associée à un niveau sérique de FSH élevé et d'estradiol faible.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

RECOMMANDATIONS – Statut ménopausique

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- Si ménopause avant 45 ans : facteur de risque significatif de fracture de fragilisation et de maladie cardiovasculaire. La prise en charge devrait inclure la prévention de ces conditions.
- Si ménopause avant 40 ans : considérer l'orientation vers la médecine spécialisée, puisque l'insuffisance ovarienne prématurée requiert une prise en charge différente.
- Discuter des besoins en contraception chez :
 - les femmes au stade précoce et tardif de la pérимénopause;
 - les femmes qui ont eu une ménopause secondaire à un traitement gonadotoxique, car une reprise de la fonction ovarienne est rare, mais possible, particulièrement chez les femmes de moins de 40 ans.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.5 Analyses biochimiques

3.3.2.5.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

Des recommandations concernant l'analyse des niveaux sériques d'hormone folliculostimulante (FSH) ou d'estradiol à des fins d'évaluation du statut ménopausique ont été trouvées dans quatre des documents retenus [2, 19, 269, 283]. Selon ces documents, les analyses biochimiques ne sont pas requises pour confirmer le statut ménopausique en situation physiologique. Les critères cliniques sont en général suffisants pour confirmer la périménopause ou la postménopause chez les femmes de 45 ans et plus en bonne santé qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal. Selon trois de ces documents, l'analyse de l'hormone FSH pourrait toutefois être envisagée chez les femmes de 40 à 45 ans qui rapportent des manifestations cliniques liées à la ménopause (y compris des changements dans les cycles menstruels) ainsi que chez les femmes de moins de 40 ans chez qui on suspecte une insuffisance ovarienne primaire [19, 269, 283]. Toutefois, chez les femmes en périménopause, les analyses isolées de l'hormone FSH peuvent être difficiles à interpréter en raison de la grande variabilité des niveaux de FSH durant cette période [19]. En outre, deux des documents retenus précisent que l'analyse des niveaux sériques de FSH ou d'estradiol sérique ne peut être utilisée chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux afin de confirmer que la ménopause s'est produite ou que la contraception peut être interrompue [2, 19]. L'analyse du niveau sérique d'estradiol à des fins d'évaluation du statut ménopausique n'est mentionnée dans aucun document retenu.

Chez les femmes de plus de 45 ans qui ont subi une hystérectomie avant la ménopause naturelle, un document recommande que la confirmation du statut ménopausique soit basée sur les manifestations cliniques exclusivement [19], alors qu'un autre ajoute qu'un niveau élevé de FSH (> 30 IU/L) associé à un faible niveau d'estradiol (< 20 pg/mL) pourrait confirmer la postménopause [2]. Cette dernière recommandation était toutefois issue d'opinions d'experts. Chez les femmes qui ont une aménorrhée prolongée à la suite d'un traitement gonadotoxique, un des documents retenus spécifie que le critère clinique de 12 mois d'aménorrhée ne peut à lui seul confirmer la postménopause, puisqu'une reprise tardive de la fonction ovarienne est possible. Toutefois, aucune analyse biochimique ne peut être recommandée pour confirmer le statut.

3.3.2.5.2 Perspective des parties prenantes

Plusieurs parties prenantes ont souligné la complexité de la question des analyses biochimiques effectuées pour l'identification du statut ménopausique. L'interprétation des résultats diffère selon le contexte clinique, et il peut être difficile pour les professionnels de première ligne de s'y retrouver. Par ailleurs, il a été souligné que l'analyse de la FSH seule est peu utile et qu'elle doit toujours être accompagnée de l'analyse de l'estradiol sérique, lorsque cela est indiqué. Des valeurs normales de FSH ou d'estradiol ne peuvent pas être déterminées, puisque celles-ci varient selon les laboratoires et en raison du fait que les résultats doivent toujours être interprétés selon le contexte clinique.

Par ailleurs, la majorité des parties prenantes ont fait ressortir les mêmes aspects que dans les documents retenus, selon lesquels les critères cliniques sont à la base du diagnostic du statut ménopausique et que les analyses biochimiques sont requises seulement dans certaines situations particulières, notamment afin de diagnostiquer la cause de l'aménorrhée secondaire chez les femmes de moins de 45 ans ou pour confirmer la postménopause chez les femmes hystérectomisées qui rapportent des manifestations cliniques compatibles avec un déficit estrogénique. Lorsque la situation clinique est compatible avec l'évolution normale des cycles menstruels, aucune analyse biochimique n'est nécessaire, selon les parties prenantes consultées.

INFORMATION CLINIQUE – Analyses biochimiques

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés.

- L'arrêt ou les changements dans les cycles menstruels, accompagnés ou non de manifestations cliniques, constituent le principal critère d'évaluation du statut ménopausique.
 - Si antécédent d'hystérectomie sans salpingo-ovariectomie, des manifestations cliniques cycliques peuvent parfois permettre la détermination du statut ménopausique.
 - Si aménorrhée prolongée secondaire à un traitement gonadotoxique : rare possibilité de reprise de la fonction ovarienne.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

RECOMMANDATIONS — Analyses biochimiques

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- Les analyses biochimiques ne sont généralement pas requises pour confirmer le statut ménopausique chez les femmes de 45 ans et plus.
- Certaines analyses (p. ex. FSH, estradiol) pourraient toutefois être envisagées, particulièrement chez les femmes de moins de 45 ans, dans les situations suivantes : aménorrhée qui persiste depuis plus de trois mois sans prise de contraceptif hormonal ou manifestations cliniques compatibles avec un déficit estrogénique accompagnant une aménorrhée à la suite d'une hystérectomie.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.6 Principes de traitement

3.3.2.6.1 Prise de décision partagée et approche individualisée

3.3.2.6.1.1 *Information et recommandations tirées des documents retenus*

La plupart des documents consultés recommandent que le traitement soit individualisé afin d'en maximiser les bénéfices et d'en réduire les risques en adoptant une approche de décision partagée avec la femme qui consulte [1-3, 5, 19, 283, 285, 287]. Les facteurs qui devraient être considérés lors de la prise de décision partagée sont les bénéfices et les risques liés à l'hormonothérapie, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les autres facteurs de risque de problème de santé, les manifestations cliniques rapportées, le délai depuis le dernier cycle menstruel et les valeurs et préférences des femmes. Quelques documents rappellent que la périménopause ou la postménopause ne doivent pas être considérées comme des maladies qui nécessitent absolument un traitement et que l'objectif du remplacement hormonal est de soulager les manifestations cliniques qui nuisent à la qualité de vie [3, 5, 280, 286].

Plusieurs documents recommandent également d'employer des nombres absolus pour communiquer les bénéfices et les risques associés à l'hormonothérapie, plutôt que des pourcentages ou des risques relatifs, afin de favoriser la compréhension de l'information par les femmes qui consultent [3, 19, 286].

Les options thérapeutiques non hormonales qui peuvent être envisagées pour soulager les manifestations cliniques de la périménopause ou de la postménopause sont abordées dans la majorité des documents retenus [1, 2, 6, 19, 269, 271-275, 279, 282-284, 286-288]. Elles incluent une grande variété de traitements pharmacologiques (p. ex. antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs ou non sélectifs de la sérotonine, gabapentine, prégabaline, oxybutinine, clonidine, flibansérine, bupropion, inhibiteurs de la phosphodiesterase, calcium et vitamine D, biphosphonates, raloxifène, dénosumab) et non pharmacologiques – p. ex. changements alimentaires, réduction de la consommation d'alcool, arrêt tabagique, activité physique, stratégies de gestion du poids, éducation sur le style de vie et l'hygiène du sommeil, phytoestrogènes et autres produits de santé naturels, vitamine E, psychothérapie, hypnose, yoga, pleine conscience, massothérapie, acupuncture, maintien d'une température ambiante fraîche. Les options de remplacement de l'hormonothérapie locale rapportées pour le traitement du SGUM sont les hydratants et lubrifiants vaginaux, la thérapie au laser, la reprise ou le maintien d'une activité sexuelle régulière, le suivi en sexologie, l'usage d'un vibreur ou d'un dilateur vaginal, la physiothérapie pelvipérinéale, la vitamine D ou E vaginale et la lidocaïne vaginale [2, 19, 268, 273, 278, 280, 281, 283, 289].

3.3.2.6.1.2 *Perspective des parties prenantes*

Certaines parties prenantes ont souligné que, bien que les présents travaux concernent exclusivement l'hormonothérapie, il est important de mentionner que l'ensemble des options thérapeutiques disponibles doivent être envisagées et discutées avec la femme qui consulte en adoptant une approche de décision partagée, afin de ne pas laisser sous-entendre que l'hormonothérapie est la seule option de traitement.

La majorité des professionnels de la santé de première ligne consultés ont affirmé discuter de la ménopause si les femmes consultent pour les manifestations cliniques qui y sont possiblement liées. Cependant, certaines manifestations cliniques, comme celles qui caractérisent le SGUM, ne sont pas toujours abordées par les professionnels de manière proactive. Lors des consultations, les professionnels ont insisté sur l'importance de la communication avec les femmes qui vivent ou vivront une ménopause. Selon eux, il serait important, lors de l'examen médical périodique, de les informer sur la santé sexuelle. Les professionnels consultés ont également mentionné que certaines manifestations cliniques comme la sécheresse vaginale ou les douleurs lors des rapports sexuels sont peu abordées par les femmes qui consultent, car elles estiment qu'il s'agit du vieillissement normal et qu'il n'y a pas de traitement associé.

RECOMMANDATIONS – Prise de décision partagée et approche individualisée

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- La périménopause et la postménopause sont des conditions physiologiques qui ne nécessitent pas systématiquement un traitement, mais une approche thérapeutique, notamment par l'hormonothérapie, pourrait atténuer les manifestations cliniques qui nuisent à la qualité de vie.
- La décision d'amorcer ou non l'hormonothérapie pour soulager les manifestations cliniques liées à la ménopause doit tenir compte :
 - de la sévérité des manifestations cliniques et de leur impact sur la qualité de vie;
 - des antécédents et des facteurs de risque;
 - des valeurs et des préférences des femmes concernant l'importance des bénéfices et des risques de l'hormonothérapie et des autres options thérapeutiques disponibles (non abordées dans ces travaux), telles que les modifications des habitudes de vie, les techniques de réduction du stress, les médicaments non hormonaux et les interventions locales comme les lubrifiants et les hydratants vaginaux.
- Adopter une approche individualisée et communiquer de l'information équilibrée sur les bénéfices et les risques. L'outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie peut être utilisé.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.7 Conditions particulières

3.3.2.7.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

Des recommandations concernant l'usage de l'hormonothérapie en présence d'antécédents médicaux ou de facteurs de risque particuliers sont trouvées dans la plupart des documents retenus. Il ressort de la synthèse de l'information que les antécédents ou les facteurs de risque cardiovasculaires, thromboemboliques ou oncologiques sont les principales conditions à rechercher et à considérer à l'amorce de l'hormonothérapie.

3.3.2.7.1.1 *Antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires ou thromboemboliques*

Sept des documents retenus recommandent que le risque individuel de maladie cardiovasculaire soit estimé avant de discuter des risques et bénéfices de l'hormonothérapie [5, 19, 269, 270, 283, 286, 287]. Les facteurs de risque modifiables liés aux habitudes de vie (p. ex. tabagisme, obésité, consommation d'alcool, sédentarité) et les conditions métaboliques (p. ex. diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle) devraient être rapidement identifiés et optimisés afin de diminuer le risque cardiovasculaire [276, 283, 288].

Un antécédent personnel de maladie coronarienne ou d'AVC constitue une contre-indication à l'usage de l'hormonothérapie systémique — y compris la tibolone et le bazedoxifène/estrogènes conjugués selon quatre des documents retenus [1, 3, 286, 288]. Une nuance concernant la cause de l'événement cardiovasculaire est apportée dans un des documents : les bénéfices de l'hormonothérapie pourraient surpasser les risques si la cause de la maladie coronarienne est non ischémique, sans autres facteurs de risque [270]. Selon les auteurs de ce document, les bénéfices des estrogènes transdermiques (avec ou sans progestagènes) pourraient surpasser les risques chez les femmes avec antécédent d'AVC hémorragique ou non causé par l'athérosclérose, s'il n'y a pas d'autres facteurs de risque, selon l'opinion d'experts [270].

L'hormonothérapie systémique est contre-indiquée en cas de thrombophilie génétique connue (p. ex. facteur V de Leiden) ou d'un antécédent personnel de thromboembolie selon six des documents retenus [1-3, 270, 286, 288]. Deux des documents retenus mentionnent toutefois que la voie transdermique pourrait être considérée dans ces situations [2, 270].

L'usage de l'hormonothérapie systémique en présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou thromboemboliques est abordé dans dix documents retenus [1-3, 19, 270, 282, 283, 286-288]. La majorité de ces documents indiquent que la présence de conditions telles que le syndrome métabolique, le tabagisme, le diabète de type 2, l'obésité (définie par un indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²), l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie, s'ils sont gérés de façon optimale, ne contre-indiquent pas l'usage de l'hormonothérapie. Les bénéfices de l'hormonothérapie chez les femmes diabétiques de type 2 pourraient même surpasser les risques, notamment en provoquant un effet neutre ou même positif sur la glycémie [3, 19, 270, 288].

L'hypertriglycéridémie est toutefois une condition pour laquelle l'usage des estrogènes transdermiques devrait être privilégié, puisque les estrogènes oraux augmentent les triglycérides, alors que les estrogènes transdermiques ont un effet neutre ou favorable, selon l'information rapportée dans un des documents retenus [282]. La migraine avec aura, abordée dans un seul des documents retenus, pourrait constituer une contre-indication relative, surtout lorsque celle-ci apparaît ou s'aggrave avec l'usage de l'hormonothérapie. Cependant, la voie transdermique pourrait être envisagée chez les femmes pour qui des migraines avec aura étaient déjà présentes avant le début de l'hormonothérapie [270]. L'hormonothérapie pourrait être amorcée sans restriction en présence de migraines sans aura [270].

Les estrogènes vaginaux peuvent être considérés sans restriction chez les femmes qui ont un antécédent ou un facteur de risque cardiovasculaire ou thromboembolique [270, 283]. Aucune information concernant l'usage de l'ospémifène orale ou de la prastérone vaginale chez les femmes qui ont un risque cardiovasculaire ou thromboembolique accru n'a été repérée.

3.3.2.7.1.2 Antécédents ou facteurs de risque oncologiques

L'usage de l'hormonothérapie chez des femmes qui ont un antécédent de cancer du sein est abordé dans 14 des documents retenus [1-3, 269, 270, 272, 273, 280, 281, 285, 286, 288, 289], dont deux qui portent spécifiquement sur le traitement des manifestations du SGUM dans cette population particulière [268, 278]. La plupart de ces documents mentionnent que l'hormonothérapie est généralement contre-indiquée chez les survivantes d'un cancer du sein, mais que son utilisation pourrait être envisagée après en avoir discuté avec un oncologue, en tenant compte de plusieurs facteurs – p. ex. statut des récepteurs hormonaux, grade histologique, stade du cancer, échec des autres options de traitement, niveau de la qualité de vie compte tenu des manifestations cliniques de la ménopause. Un des documents retenus mentionne que les bénéfices liés à l'hormonothérapie pourraient surpasser les risques chez les femmes dont le cancer du sein est non hormonodépendant [270].

La plupart des documents qui abordent le traitement du SGUM chez les survivantes d'un cancer du sein mentionnent que les options de traitement non hormonales (p. ex. lubrifiants et hydratants vaginaux) devraient être utilisées en première intention. Néanmoins, l'hormonothérapie locale à base d'estrogènes vaginaux à faible dose pourrait être considérée étant donné sa très faible absorption systémique. Une consultation préalable avec l'oncologue traitant est toutefois recommandée, particulièrement si un traitement avec un médicament de la classe des inhibiteurs de l'aromatase est toujours en cours [3, 19, 268, 270, 273, 278, 280, 281, 285, 289]. En effet, cette classe de médicament pourrait provoquer une élévation transitoire des estrogènes sériques au début du traitement avec les estrogènes vaginaux [19, 289].

La prastérone vaginale pourrait être envisagée s'il y a des antécédents de cancer du sein, mais certains documents mentionnent que les données dans cette population sont insuffisantes pour écarter toute augmentation du risque de récurrence du cancer [268, 273, 278, 280, 281, 285, 289]. Finalement, cinq des documents retenus précisent que

l'ospémifène n'est pas approuvée pour son utilisation chez les survivantes d'un cancer du sein, bien que des données préliminaires suggèrent une réduction du risque de récurrence [273, 278, 280, 281, 289]. Un des documents retenus mentionne que l'usage de l'ospémifène est jugé sécuritaire après la complétion de tous les traitements antinéoplasiques (chimiothérapie et thérapie hormonale) [285], alors qu'un autre mentionne qu'il pourrait être envisagé sans préciser de restrictions [268].

Quatre des documents retenus mentionnent que l'hormonothérapie systémique ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein chez les porteuses de la mutation génétique *BReast CAncer gene* (BRCA) 1 ou 2 qui ont subi une salpingo-ovariectomie bilatérale préventive et qu'un remplacement hormonal devrait être recommandé afin de mitiger les risques associés à la ménopause précoce [3, 270, 272, 286]. Deux documents mentionnent que les données disponibles n'ont pas démontré que l'hormonothérapie systémique augmente le risque de cancer du sein chez les femmes qui présentent des facteurs de risque comme des antécédents familiaux ou des antécédents personnels de tumeur bénigne [3, 286].

L'usage de l'hormonothérapie chez les femmes qui ont un antécédent de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire est abordé dans six des documents retenus [1, 3, 269, 270, 280, 286, 288]. L'information qui y est présentée est semblable. On y mentionne que l'hormonothérapie systémique devrait être considérée au cas par cas, en collaboration avec l'oncologue, en tenant compte de plusieurs facteurs – p. ex. type et histologie de la tumeur, statut des récepteurs hormonaux, stade de la maladie. L'hormonothérapie locale pourrait également être choisie si les options non hormonales ont échoué [269, 270, 280, 285].

Deux des documents retenus mentionnent que les bénéfices liés à l'usage de l'hormonothérapie pourraient surpasser les risques chez les femmes qui ont un antécédent de tumeur gynécologique non hormonodépendante, comme le cancer du col de l'utérus [270, 286]. L'un de ces documents mentionne également que l'usage de l'hormonothérapie peut être envisagé sans restriction chez les femmes qui ont un antécédent de cancer du poumon, du colon ou de mélanome [270].

3.3.2.7.1.3 *Autres conditions*

L'usage de l'hormonothérapie chez des femmes atteintes d'une maladie hépatique est abordé dans seulement trois des documents retenus [3, 270, 286]. Chez les femmes qui ont une maladie hépatique active, l'hormonothérapie systémique est généralement contre-indiquée tant que les tests de fonction hépatique sont anormaux. Certaines données préliminaires semblent indiquer que l'hormonothérapie pourrait ralentir la progression de la fibrose chez les femmes qui vivent avec une hépatite C chronique [3, 270].

La porphyrie cutanée tardive est nommée comme contre-indication dans deux des documents retenus [286, 287]. Un des documents retenus mentionne que la maladie d'Alzheimer est une contre-indication à l'usage de l'hormonothérapie [2].

En présence de conditions gynécologiques bénignes (p. ex. antécédent de fibrome utérin ou d'endométriose), un des documents retenus mentionne que les estrogènes à faible dose, la tibolone ou la combinaison bazédoxifène/estrogènes conjugués pourraient être choisis [285]. Selon ce document, il ne s'agit pas d'une contre-indication, mais bien d'un risque qui devrait être discuté avec la femme qui consulte. Quatre des documents retenus mentionnent que l'hormonothérapie ne devrait pas être amorcée en présence de saignements vaginaux anormaux ou inexplicables [1, 3, 286, 288].

3.3.2.7.2 Information tirée des monographies

Les monographies canadiennes des différentes hormones disponibles ont été consultées afin de repérer d'autres conditions pour lesquelles l'usage de l'hormonothérapie pourrait être contre-indiqué. Les résultats des extractions des monographies sont consultables à la section F du document *Annexes complémentaires* 1. Les monographies des estrogènes locaux mentionnent les mêmes contre-indications que pour les formulations systémiques sur la base d'une extrapolation à partir des hormones systémiques [293-297]. Les contre-indications mentionnées dans la majorité des monographies de toutes les formulations qui comportent des estrogènes systémiques ou locaux, en combinaison avec une progestagène ou non, sont les suivantes : cancer du sein (actif ou antécédent personnel), antécédent de maladie coronarienne ou d'AVC, antécédent de thromboembolie veineuse, hyperplasie de l'endomètre, porphyrie cutanée tardive, maladie hépatique (tant que les tests de fonction hépatique sont anormaux), grossesse ou allaitement, perte partielle ou complète de la vision à la suite d'une maladie vasculaire, saignements vaginaux inexplicables, thrombophilie génétique, cancer de l'endomètre hormonodépendant, cancer de l'ovaire hormonodépendant et migraines classiques avec ou sans aura [293-310].

3.3.2.7.3 Perspective des parties prenantes

Selon l'expérience clinique de certaines parties prenantes, les antécédents et les facteurs de risque peuvent être classés en deux catégories : 1) conditions dans lesquelles l'hormonothérapie pourrait être amorcée de façon sécuritaire en première ligne ou 2) conditions dans lesquelles l'hormonothérapie pourrait être amorcée après consultation avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté. Les mêmes précautions s'appliquent lors de l'évaluation de la continuation ou de la reprise de l'hormonothérapie à la suite d'un arrêt temporaire.

Selon l'expérience clinique de certaines des parties prenantes, la stratification du risque en fonction des antécédents oncologiques peut être difficile dans un contexte de première ligne, alors que les détails concernant l'histologie, le stade ou le grade tumoral ne sont pas toujours évidents. Bien que l'hormonothérapie puisse être envisagée chez certaines femmes qui ont un antécédent de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre, l'avis d'un spécialiste devrait être demandé dans tous les cas. D'autres conditions oncologiques dans lesquelles l'hormonothérapie serait contre-indiquée (p. ex. méningiome, cancer de l'estomac hormonodépendant) ont également été rapportées par les parties prenantes. Cependant, puisque les personnes atteintes d'un

cancer plus rare sont généralement suivies par un oncologue, les parties prenantes étaient en accord avec le fait de ne pas les nommer dans l'outil clinique.

Certains cliniciens ont recommandé de distinguer l'hypertriglycéridémie familiale (triglycérides > 10 mmol/L) des autres types d'hypertriglycéridémie, moins sévères, qui sont plutôt considérées comme des dyslipidémies. Selon ces cliniciens, une consultation en médecine spécialisée devrait être envisagée avant d'amorcer l'hormonothérapie chez les femmes qui sont atteintes d'hypertriglycéridémie familiale, en raison du risque thromboembolique accru, alors que l'hormonothérapie pourrait être amorcée en première ligne chez les femmes atteintes de dyslipidémie.

Certaines parties prenantes ont apporté une distinction entre les maladies hépatiques actives et la stéatose hépatique, qui peuvent toutes deux entraîner une augmentation des enzymes hépatiques. Selon certaines parties prenantes, l'hormonothérapie peut être amorcée de façon sécuritaire en présence de stéatose hépatique, même si les enzymes hépatiques sont anormales. Toutefois, les enzymes hépatiques devraient être normalisées avant d'amorcer l'hormonothérapie chez les femmes atteintes d'une maladie hépatique active. De manière plus générale, selon l'expérience clinique de certaines parties prenantes, l'amorce de l'hormonothérapie devrait être différée en présence de toute condition médicale aiguë (p. ex. chirurgie majeure récente, diabète débalancé, hypertension artérielle non maîtrisée, maladie hépatique active, traitement de chimiothérapie actuel ou récent) en attendant la stabilisation de la condition.

La présence de saignements vaginaux anormaux requiert un examen gynécologique ainsi qu'une investigation de l'endomètre, selon certaines parties prenantes. Puisque ces examens sont parfois effectués en contexte de première ligne, l'orientation de la personne vers la médecine spécialisée n'est pas toujours requise.

RECOMMANDATIONS – Conditions particulières

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- L'hormonothérapie systémique :
 - peut être amorcée de façon sécuritaire en première ligne dans certaines conditions particulières, telles que (liste non exhaustive) :
 - antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires ou thromboemboliques : diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle, migraines avec ou sans aura, obésité (IMC > 30), syndrome métabolique, tabagisme;
 - antécédents ou facteurs de risque oncologiques : antécédent familial de cancer du sein, antécédent personnel de tumeur mammaire bénigne ou d'autres cancers non hormonodépendants, femmes porteuses de la mutation génétique BRCA 1 ou 2 qui ont subi une salpingo-ovariectomie bilatérale préventive.

- pourrait être amorcée après une consultation avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté après échec des options thérapeutiques non hormonales. Une appréciation approfondie des bénéfices et des risques est requise dans les situations suivantes (liste non exhaustive) :
 - antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires ou thromboemboliques : antécédent d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiovasculaire, antécédent de thromboembolie veineuse, hypertriglycémie familiale, mutation génétique conférant un haut risque thromboembolique;
 - antécédents ou facteurs de risque oncologiques : cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre;
 - autres conditions : porphyrie cutanée tardive.
- Différer l'amorce de l'hormonothérapie systémique jusqu'à investigation ou stabilisation dans les situations suivantes :
 - conditions médicales aiguës (p. ex. chirurgie majeure récente, diabète débalancé, événement cardiovasculaire récent, hypertension artérielle non maîtrisée, maladie hépatique active, chimiothérapie actuelle ou récente) : attendre que la condition aiguë soit stabilisée.
 - saignements vaginaux anormaux : requièrent un examen gynécologique ainsi qu'une investigation de l'endomètre.
- L'hormonothérapie à action locale :
 - peut être envisagée chez toutes les femmes étant donné le faible taux d'absorption systémique;
 - considérer une consultation en médecine spécialisée en cas de cancer du sein (actif ou antécédent).

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.8 Amorce de l'hormonothérapie

3.3.2.8.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

De l'information concernant l'amorce de l'hormonothérapie a été trouvée dans 13 des documents retenus [1, 3, 5, 19, 269, 270, 273, 277, 280, 281, 283, 285, 286].

3.3.2.8.1.1 Âge à l'amorce de l'hormonothérapie

Dix des documents retenus spécifient que l'équilibre entre les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie est favorable chez les femmes âgées de 45 à 60 ans ou chez celles qui sont en postménopause depuis moins de 10 ans [1, 3, 5, 19, 269, 270, 283, 286, 287, 291]. Selon l'information tirée des documents retenus, les risques liés à l'hormonothérapie pourraient surpasser les bénéfices lorsqu'elle est amorcée chez les femmes âgées de plus de 60 ans ou celles qui sont en postménopause depuis plus de 10 ans, en raison du risque de cancer ou de maladie cardiovasculaire ou

thromboembolique qui augmente naturellement avec l'âge [1-3, 5, 270, 287]. Par ailleurs, aucun des documents retenus ne formule de contre-indication à l'amorce de l'hormonothérapie après 60 ans; ils recommandent plutôt la vigilance quant à la stratification des risques cardiovasculaires et des stratégies d'atténuation des risques, comme l'usage de faibles doses d'hormonothérapie par voie transdermique [3, 286].

3.3.2.8.1.2 *Statut ménopausique*

L'hormonothérapie pourrait être envisagée quel que soit le statut ménopausique selon l'information trouvée dans sept des documents retenus [1, 3, 5, 19, 269, 283, 286]. Cependant, un de ces documents mentionne que l'hormonothérapie ne devrait pas être amorcée avant d'avoir confirmé la ménopause, à cause du risque de résurgence ovarienne ou d'hyperœstrogénisme (p. ex. douleurs aux seins, saignements utérins anormaux) [2].

Aucun document n'aborde l'amorce de l'hormonothérapie spécifiquement chez les femmes au stade précoce de la périménopause. Selon l'un des documents retenus, les contraceptifs hormonaux combinés et le dispositif intra-utérin de lévonorgestrel font partie des options à envisager pour les femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la périménopause, particulièrement si elles ont besoin d'une méthode contraceptive ou si elles ont des saignements menstruels abondants [1].

3.3.2.8.1.3 *Choix du traitement initial*

Chez les femmes qui présentent des manifestations cliniques génito-urinaires isolées, les options de traitement à action locale doivent être privilégiées, selon les documents consultés [273, 280, 281, 283, 285]. Les cinq documents retenus qui abordent la prastérone et l'ospémifène les incluent dans les options de traitement qui peuvent être envisagées en première ligne, au même titre que les estrogènes vaginaux [1, 278, 283, 285, 289]. Selon certains documents retenus, l'hormonothérapie systémique pourrait être considérée en première intention lorsque des manifestations cliniques systémiques sont aussi observées [273, 280, 285]. Un des documents retenus mentionne toutefois que l'hormonothérapie systémique a une efficacité partielle et inconstante sur le SGUM [281].

Selon les documents retenus, le choix de la formulation et de la voie d'administration devrait être individualisé dans une optique de décision partagée, en tenant compte des préférences de la femme, de ses antécédents et comorbidités ainsi que du profil d'innocuité et d'efficacité des différents types d'hormonothérapie [3, 5, 283, 286]. L'usage concomitant d'une progestagène chez les femmes qui n'ont pas subi d'hystérectomie, afin de contrer l'hyperplasie endométriale secondaire aux estrogènes systémiques, est fortement recommandé dans tous les documents qui abordent cet aspect [1-3, 269, 277, 287, 288], alors que sept de ces documents mentionnent que l'usage d'estrogènes seuls est recommandé chez les femmes hystérectomisées [1, 3, 5, 19, 269, 277, 285]. Selon un des documents retenus, les progestagènes devraient être évitées en cas d'hystérectomie en raison de l'augmentation du risque de cancer du sein et de certains événements cardiovasculaires dans le bras estrogènes conjugués en combinaison avec l'acétate de médroxyprogestérone de l'étude WHI [285]. En contrepartie, un autre

document mentionne que, dans certains cas, particulièrement chez les femmes hystérectomisées avec antécédent d'endométriose, l'usage d'une progestagène pourrait être envisagé [2].

L'usage d'une progestagène seule est abordé dans trois des documents retenus [1, 3, 288]. Selon ces documents, les progestagènes seules pourraient être considérées pour soulager les symptômes vasomoteurs, particulièrement chez les femmes pour qui les estrogènes seraient contre-indiqués. L'un des documents mentionne que les effets indésirables, notamment les saignements de retrait ou imprévus, limitent leur usage [288].

La voie transdermique devrait être privilégiée chez les femmes qui ont un antécédent ou un facteur de risque thromboembolique – p. ex. diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle, migraine avec ou sans aura, obésité, syndrome métabolique, tabagisme [1, 3, 5, 270, 287]. La voie transdermique permet d'éviter le premier passage hépatique et, conséquemment, l'augmentation des facteurs de coagulation [1, 3, 5, 287]. Les estrogènes par voie transdermique pourraient également être privilégiés chez les femmes qui présentent un trouble du désir sexuel, puisque les estrogènes oraux entraînent l'augmentation de la globuline liant les androgènes endogènes [3]. Finalement, chez les femmes atteintes de maladie inflammatoire de l'intestin chez qui une malabsorption est suspectée, un des documents retenus rapporte que la voie transdermique devrait être privilégiée [270].

La place des autres agents hormonaux systémiques est abordée dans certains documents retenus. Selon trois de ces documents, la combinaison bazédoxifène/estrogènes conjugués pourrait être envisagée chez les femmes non hystérectomisées pour qui les progestagènes systémiques ne sont pas tolérées ou souhaitées [283, 286, 287]. Trois autres documents ne spécifient pas dans quelle situation utiliser le bazédoxifène/estrogènes conjugués, hormis comme option de traitement supplémentaire pour les manifestations cliniques liées à la ménopause [1, 3, 5]. Les documents qui mentionnent la tibolone ne spécifient pas non plus dans quelle situation l'utiliser [1, 283, 286]. Deux de ces documents recommandent son usage chez les femmes non hystérectomisées [1, 286], alors qu'un autre mentionne que la tibolone peut être administrée quel que soit le statut de l'hystérectomie [283].

Selon l'un des documents retenus, l'usage du dispositif intra-utérin de lévonorgestrel pourrait être retenu en combinaison avec les estrogènes systémiques chez les femmes non hystérectomisées chez qui les progestagènes systémiques ne sont pas tolérées ou souhaitées [286].

L'usage des préparations magistrales d'hormonothérapie est déconseillé dans les six documents qui abordent cet aspect [1, 3, 19, 283, 287, 288]. Ces documents font état d'un manque de données sur l'efficacité et l'innocuité et du manque de rigueur dans la fabrication, qui pourrait entraîner des risques – p. ex. surdosage ou sous-dosage, présence de contaminants.

3.3.2.8.2 Information tirée de la revue systématique des études primaires

3.3.2.8.2.1 Âge à l'amorce du traitement

Selon les résultats de la revue systématique de la littérature primaire sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie ([section 3.3.1](#)), les données disponibles en fonction de l'âge à l'amorce du traitement indiquent que le début de l'hormonothérapie avant 60 ans n'augmenterait pas le risque d'AVC [15, 114] et de maladie d'Alzheimer [264] et qu'il diminuerait le risque de cancer du sein [227] ou de l'ovaire [199] comparativement au placebo ou à l'absence d'hormonothérapie. Cependant, l'amorce de l'hormonothérapie à 60 ans ou plus pourrait augmenter le risque de cancer du sein [227], de l'ovaire [199], d'AVC [15, 114] et de maladie d'Alzheimer [264]. Les résultats sont variables selon le type de l'hormonothérapie administrée (voir la [section 3.3.1](#)). Le niveau de preuve associé à ces constats varie de très faible à modéré.

3.3.2.8.2.2 Statut ménopausique

Aucune donnée scientifique n'a été recensée lors de la revue systématique de la littérature primaire concernant l'usage de l'hormonothérapie durant le stade précoce de la périménopause, y compris l'usage de la progestérone micronisée seule. Toutefois, les données issues d'études menées auprès de femmes en postménopause indiquent que l'effet de la progestérone micronisée seule ne différerait pas de celui d'un placebo ou de l'absence d'hormonothérapie concernant le nombre de bouffées de chaleur [42], la durée du sommeil [42], le gain de poids [92] et l'incidence du cancer de l'endomètre [170]. Aucune donnée scientifique n'a été recensée concernant l'effet de la progestérone micronisée seule sur les autres résultats d'intérêt.

3.3.2.8.2.3 Choix du traitement initial

Seulement quelques études ont comparé directement le 17 β -estradiol (oral ou transdermique) avec les estrogènes conjugués [53, 126, 143, 155, 157, 223]. Dans ces études, l'effet du 17 β -estradiol ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués concernant l'intensité des sueurs nocturnes et des bouffées de chaleur, la qualité du sommeil et le risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC [53, 126]. Dans trois études, l'effet du 17 β -estradiol ne différerait pas de celui des estrogènes conjugués concernant le risque de thromboembolie veineuse [126, 143, 157], mais ce risque diminuerait d'après une étude [155]. Pour tous les autres résultats d'intérêt, aucune étude n'a été retenue.

Les résultats de la revue systématique de la littérature primaire ([section 3.3.1](#)) indiquent que l'effet du 17 β -estradiol par voie transdermique combiné à une progestagène ne différerait pas de l'absence d'hormonothérapie concernant le risque d'AVC [120], d'infarctus du myocarde [127], de maladies de la vésicule biliaire [138], de thromboembolie veineuse [144, 149, 155], de cancer du sein [219, 227, 246] et de cancer de l'ovaire [199]. L'hormonothérapie combinée à base d'estrogènes oraux, dits bio-identiques ou classiques pourrait au contraire augmenter le risque de thromboembolie veineuse [144, 146, 149, 153, 155], de maladie de la vésicule biliaire [135, 137], et de cancer du sein [214, 225, 237, 244] ou de l'ovaire [15] comparativement à un placebo ou

à l'absence d'hormonothérapie. Les niveaux de preuve associés à ces constats sont généralement de très faibles à faibles.

Les données scientifiques disponibles indiquent également que la progestérone micronisée, utilisée en combinaison avec des estrogènes, n'augmenterait pas le risque de cancer du sein [219] ou de thromboembolie veineuse [144, 149] comparativement à l'absence d'hormonothérapie. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone et les autres progestines combinées à des estrogènes augmenteraient le risque de cancer du sein [214, 219, 225, 243, 246, 249] ou de thromboembolie veineuse [146] comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie. De plus, les données indiquent que la progestérone micronisée combinée à des estrogènes pourrait augmenter le risque de cancer de l'ovaire [197] ou de l'endomètre [217] comparativement à l'absence d'hormonothérapie. Il est toutefois important de noter que les niveaux de preuve associés à ces constats sont généralement de très faibles à faibles.

Aucune donnée scientifique n'a été recensée concernant l'usage d'une progestagène, seule ou en combinaison avec des estrogènes, spécifiquement chez les femmes hystérectomisées. Cependant, la majorité des études observationnelles ne rapportaient pas le statut des participantes concernant l'hystérectomie. Par ailleurs, les résultats de la revue systématique de la littérature primaire indiquent que les bénéfices du 17 β -estradiol combiné à la progestérone micronisée semblent être similaires à ceux du 17 β -estradiol seul, notamment en ce qui concerne les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil ou les manifestations cliniques sexuelles [30, 32, 36, 40, 53, 61, 64]. Les données sur les manifestations cliniques psychologiques (symptômes anxieux ou dépressifs) indiquent que l'effet de la progestérone micronisée combinée au 17 β -estradiol transdermique ne diffère pas celui associé à l'absence d'hormonothérapie ou avec un placebo [75]. Le niveau de preuve associé à ces constats varie de très faible à modéré.

3.3.2.8.3 Perspectives des parties prenantes

3.3.2.8.3.1 *Âge au début du traitement*

La majorité des parties prenantes consultées estiment que certains risques liés à l'hormonothérapie augmentent chez les femmes qui amorcent l'hormonothérapie tardivement, soit à plus de 60 ou 70 ans ou plus de 10 ou 20 ans après la ménopause. Certains cliniciens recommandent la prudence lorsque l'amorce de l'hormonothérapie est envisagée chez des femmes plus âgées, alors que le risque d'avoir des comorbidités augmente.

3.3.2.8.3.2 *Statut ménopausique*

Selon plusieurs parties prenantes consultées, les manifestations cliniques qui surviennent durant la phase précoce de la périménopause sont liées aux grandes fluctuations hormonales qui caractérisent cette période. Puisque la cause des manifestations cliniques n'est généralement pas liée à un déficit estrogénique, celles-ci sont peu susceptibles de répondre à l'hormonothérapie à base d'estrogènes.

L'usage de la progestérone micronisée seule durant la phase précoce de la périménopause, en schéma posologique cyclique ou continu, est parfois utile afin de soulager certaines manifestations cliniques fréquentes durant cette phase – p. ex. altérations du sommeil, instabilité émotionnelle, douleurs articulaires ou musculaires, symptômes anxieux ou dépressifs. Selon ces cliniciens, la chute de la progestérone sérique précède le déficit estrogénique. Le remplacement hormonal en progestérone offrirait donc un soulagement aux femmes touchées par ces manifestations cliniques durant le stade précoce de la périménopause. Cependant, étant donné l'absence de données scientifiques en appui à cette pratique, certains cliniciens préconisent d'autres options thérapeutiques durant cette période, comme la modification des habitudes de vie, les contraceptifs hormonaux ou d'autres médicaments selon les manifestations cliniques (p. ex. antidépresseurs).

3.3.2.8.3 *Choix du traitement initial*

Selon les parties prenantes, le choix initial à privilégier serait le 17 β -estradiol par voie orale ou transdermique chez les femmes sans comorbidités, selon leurs préférences. Les parties prenantes ont jugé que le niveau de preuve associé aux résultats pour le 17 β -estradiol transdermique était trop faible pour qu'une recommandation claire soit émise en faveur de la voie transdermique chez toutes les femmes qui amorcent l'hormonothérapie. Chez les femmes non hystérectomisées, la progestérone micronisée devrait également être privilégiée. Ce choix repose notamment sur les résultats des revues systématiques de la littérature primaire. Selon certaines parties prenantes, l'acétate de médroxyprogestérone ne devrait cependant pas être écartée des choix de traitement, puisqu'elle pourrait être envisagée dans certains cas, notamment en présence d'effets indésirables ou de saignements intermittents imprévus avec la progestérone micronisée. Certains cliniciens ont mentionné que l'augmentation des cas de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire observée avec l'usage de la progestérone micronisée combinée à des estrogènes serait plutôt liée à la protection endométriale insuffisante lors de l'usage de doses de progestérone micronisée inférieures à celles qui sont recommandées de nos jours.

Certains cliniciens consultés ont rapporté l'utilité de la progestérone micronisée, même chez les femmes hystérectomisées, afin de soulager certaines manifestations cliniques comme les troubles du sommeil, les symptômes anxieux ou les symptômes dépressifs. Les parties prenantes consultées ont reconnu le manque de données scientifiques concernant cette pratique. Certains cliniciens ont soutenu que l'usage de la progestérone micronisée pour son effet sédatif chez les femmes hystérectomisées ne devrait être envisagé que si le problème de sommeil persiste malgré le soulagement des symptômes vasomoteurs avec les estrogènes seuls, et ce, après s'être assuré que le problème de sommeil est lié à la ménopause. Par ailleurs, elles ont rappelé que la physiologie du cycle menstruel normal fait en sorte que la progestérone est naturellement présente seulement deux semaines au cours du mois durant toute la période reproductive de la femme. Certains cliniciens ont également rapporté que la progestérone micronisée peut entraîner des effets indésirables comme les ballonnements et les troubles de l'humeur et que la mastalgie est plus fréquente chez les femmes qui prennent l'hormonothérapie

combinée que chez celles qui prennent seulement des estrogènes. Selon plusieurs parties prenantes consultées, d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées pour les femmes hystérectomisées qui présentent des manifestations cliniques psychologiques.

Certaines parties prenantes ont rapporté la problématique liée à l'apparition de cliniques médicales qui offrent des services d'hormonothérapie de remplacement par implants sous-cutanés. Ce type d'administration n'est pas homologué par Santé Canada et ne fait pas partie des modalités thérapeutiques reconnues pour le traitement des symptômes de la ménopause par des sociétés savantes autant canadiennes qu'internationales.

Certaines parties prenantes ont mentionné leur inquiétude quant à la provenance de ces produits, surtout en ce qui a trait à leur qualité, pureté et puissance. Des risques et des effets indésirables propres à ce type de traitement ont été constatés par certaines parties prenantes – p. ex. saignements anormaux, signes de virilisation. Dans un même ordre d'idées, l'usage des préparations magistrales d'hormones transdermiques a été déconseillé par la majorité des parties prenantes consultées, pour les mêmes raisons que celles soulevées dans les guides de pratique clinique.

Certaines parties prenantes ont rapporté que la testostérone est parfois administrée hors indication officielle aux femmes qui présentent un trouble du désir sexuel et que cette pratique suscite des questions de la part de plusieurs femmes qui consultent. Selon les cliniciens consultés, la seule indication de la testostérone chez la femme est l'insuffisance ovarienne complète associée à une insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) ou secondaire (hypopituitarisme). La testostérone ne devrait généralement pas être prescrite en première ligne, selon les parties prenantes consultées.

D'après l'expérience clinique de certaines parties prenantes, l'usage des autres agents hormonaux systémiques (bazédoxifène/estrogènes conjugués, tibolone) ou la combinaison des estrogènes systémiques avec le dispositif intra-utérin de lévonorgestrel chez les femmes non hystérectomisées peuvent être des options à envisager lorsque les progestagènes ne sont pas tolérées ou souhaitées par la femme qui consulte. Selon certains cliniciens, ces options pourraient aussi être examinées en première intention de traitement selon les préférences de la femme qui consulte, tout comme les autres agents hormonaux à action locale pour le traitement du SGUM.

Certaines parties prenantes ont également mentionné qu'une meilleure connaissance des coûts des différents types d'hormonothérapie ainsi que de leur statut de remboursement par les régimes d'assurance permettrait de sélectionner l'option la plus économique possible.

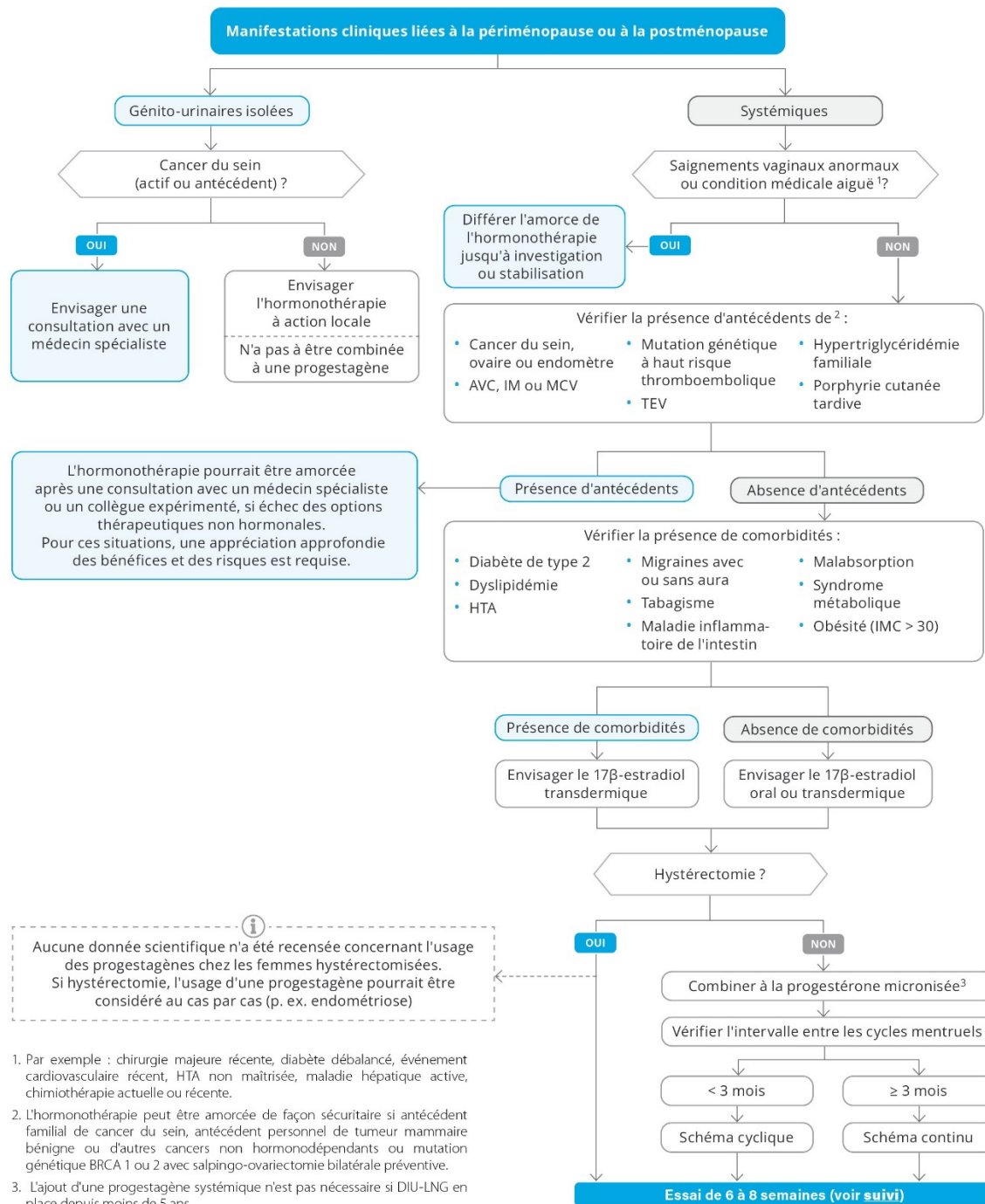
RECOMMANDATIONS – Amorce de l'hormonothérapie

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- L'amorce de l'hormonothérapie avant 60 ans n'augmenterait pas le risque d'AVC et de maladie d'Alzheimer et diminuerait le risque de cancer du sein ou de l'ovaire. Ces effets sont variables selon le type d'hormonothérapie administrée.
- L'amorce de l'hormonothérapie à 60 ans ou plus pourrait augmenter le risque de cancer du sein, de l'ovaire, d'AVC et de maladie d'Alzheimer. Ces effets sont variables selon le type d'hormonothérapie administrée.
- Les données scientifiques disponibles portent essentiellement sur les femmes au stade tardif de la périménopause ou en postménopause. Aucune donnée scientifique n'a été repérée concernant l'usage de l'hormonothérapie au stade précoce de la périménopause.
- Si présence de manifestations cliniques qui nuisent affectent la qualité de vie pendant le stade précoce de la périménopause, d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées – p. ex. modifications des habitudes de vie, contraceptifs hormonaux, progestérone micronisée seule.
- Aucune donnée scientifique n'a été recensée concernant l'usage de la progestérone micronisée seule au stade précoce de la périménopause. Si les manifestations cliniques sont observées de façon cyclique, la progestérone pourrait être administrée de façon cyclique. Cette recommandation repose sur l'expérience clinique de certaines parties prenantes.
- Peu de données scientifiques sont disponibles pour comparer les différents types d'hormonothérapie entre elles.
- Les facteurs à considérer dans le choix de l'hormonothérapie initiale sont : la présence de manifestations cliniques systémiques ou génito-urinaires isolées, les comorbidités, le statut relatif à l'hystérectomie et le régime d'assurance. Voir l'algorithme à la [figure 1](#).
- L'usage des préparations d'hormonothérapie non homologuées par Santé Canada n'est pas recommandé – p. ex. crèmes magistrales, implants de testostérone, estrogènes ou progestérone.
- Les autres agents hormonaux systémiques (bazédoxifène/estrogènes conjugués et tibolone) ou la combinaison des estrogènes systémiques avec le DIU-LNG pourraient être envisagés si les progestagènes systémiques ne sont pas tolérées ou souhaitées par les femmes non hystérectomisées.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

Figure 1 Algorithme d'amorce de l'hormonothérapie



3.3.2.9 Doses, posologies et particularités

3.3.2.9.1 Information tirée des documents retenus

De l'information sur les doses, posologies et formulations d'hormonothérapie a été trouvée dans la majorité des documents retenus. Selon ces sources, l'administration des

estrogènes systémiques devrait être amorcée à faible ou ultrafaible dose – équivalant à une dose quotidienne de 0,25 à 0,5 mg de 17 β -estradiol oral ou transdermique par jour – et être utilisée à la dose minimale efficace dans la majorité des cas [1, 3, 283, 286-288]. Un des documents retenus spécifie que des doses initiales plus élevées peuvent être nécessaires chez les femmes plus jeunes qui ont une ménopause précoce ou prématurée [1].

3.3.2.9.1.1 *Protection endométriale*

Neuf des documents retenus abordent la dose ou la posologie de la progestagène à administrer avec les estrogènes afin de contrer l'hyperplasie endométriale chez les femmes non hystérectomisées [1-3, 269, 273, 283, 285, 287, 288]. Certains documents spécifient que la progestagène doit être administrée durant un minimum de 12 jours par mois et que sa dose doit être proportionnelle à celle de l'estrogène, sans toutefois donner davantage de détails sur l'ajustement des doses de progestagène. La dose de progestérone micronisée recommandée dans les documents retenus est de 100 mg par jour en continu ou de 200 mg par jour durant 12 à 14 jours par mois, alors que la dose d'acétate de médroxyprogestérone recommandée est de 2,5 mg par jour en continu ou de 5 mg par jour durant 12 à 14 jours par mois [1, 3, 283, 286, 288]. Un seul document rapporte qu'une dose d'acétate de médroxyprogestérone de 10 mg pourrait être administrée en schéma posologique cyclique [283]. Les estrogènes vaginaux, qui sont faiblement absorbés et n'entraînent pas d'hyperplasie de l'endomètre aux doses recommandées, ne nécessitent pas de progestagène, selon trois des documents retenus [3, 273, 285].

L'efficacité du dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel pour inhiber l'hyperplasie endométriale secondaire aux estrogènes est abordée dans cinq des documents retenus [1, 3, 283, 286, 287]. Il ressort de la synthèse de l'information que le dispositif doit être remplacé tous les cinq ans lorsqu'il est utilisé comme protection endométriale. Cette indication n'est pas homologuée par Santé Canada ni par la plupart des autorités, à l'exception du Royaume-Uni où la monographie spécifie de remplacer le dispositif tous les quatre ans lorsqu'il est utilisé comme protection endométriale. L'un des documents retenus recommande l'usage du dispositif contenant 19,5 mg ou 52 mg de lévonorgestrel, mais il spécifie que seul celui de 52 mg a été étudié dans cette indication [1]. Les autres agents hormonaux (bazédoxifène/estrogènes conjugués, tibolone, prastérone et ospémifène) ne nécessitent pas l'ajout de progestagène pour contrer l'hyperplasie endométriale [1, 287].

3.3.2.9.1.2 *Schéma posologique cyclique ou continu*

Les documents retenus mentionnent deux types de schéma posologique pour l'administration de la progestagène : le schéma continu (estrogènes et progestagène tous les jours) et le schéma cyclique ou séquentiel (estrogène tous les jours et progestagène de 12 à 14 jours par mois) [1-3, 286, 288]. Trois de ces documents spécifient que le choix entre les schémas continu ou cyclique devrait tenir compte des préférences de la femme d'avoir ou non des saignements de retrait [2, 3, 288]. Cependant, deux documents mentionnent que le régime continu est le plus couramment

utilisé en raison de son effet protecteur reconnu sur l'endomètre [2, 286], alors qu'un autre rapporte que l'exposition continue à une progestagène pourrait avoir des conséquences néfastes sur le sein [288]. Ce document spécifie qu'un schéma à long cycle – c. à d. estrogènes en continu et progestagène durant 14 jours tous les trois mois – peut être envisagé dans le but de réduire l'exposition du sein aux progestagènes, malgré le manque de données concernant l'efficacité de cette posologie pour contrer l'hyperplasie endométriale [288]. Selon un des documents retenus, le régime cyclique pourrait être avantageux pour les femmes en périménopause qui ont des cycles menstruels irréguliers, puisqu'il entraîne des saignements plus prévisibles [1].

3.3.2.9.1.3 *Aspects posologiques de l'hormonothérapie à action locale*

De l'information sur la dose, la posologie, la formulation ou l'administration des préparations d'hormonothérapie à action locale a été trouvée dans 11 des documents retenus [1, 3, 19, 268, 273, 278, 280, 281, 283, 285, 289]. Il ressort de la synthèse de l'information que le choix de la préparation doit tenir compte principalement des préférences de la femme qui consulte, puisqu'aucune donnée ne permet de favoriser une préparation sur la base de l'efficacité pour le traitement des manifestations génito-urinaires de la périménopause ou de la postménopause. Cependant, un des documents retenus souligne que l'absorption systémique des estrogènes est variable en fonction de la puissance du principe actif (estrogènes conjugués équins > 17 β -estradiol > estrone > estriol [non disponible au Canada]), de la quantité de produit appliqué (crème > comprimé vaginal), des ingrédients non médicinaux utilisés (p. ex. agents bioadhésifs qui peuvent augmenter l'absorption) et de la surface d'application (tiers supérieur du vagin > tiers inférieur) [278]. Ces variations entre les différentes formulations pourraient être retenues chez des femmes qui ont un antécédent de cancer du sein ou d'autres facteurs de risque pour lesquels l'usage d'hormones systémiques ne serait pas privilégié.

Les documents qui spécifient les doses et les posologies des préparations vaginales d'hormonothérapie recommandent des doses plus faibles que celles qui figurent dans les monographies des produits [1, 268, 278, 280]. Un traitement initial tous les jours durant deux semaines, suivi d'un traitement d'entretien à raison d'une application deux ou trois fois par semaine est proposé pour les estrogènes vaginaux – à l'exception de l'estrone qui ne requiert pas de traitement initial – dans tous les documents qui précisent les doses à administrer. Deux des documents retenus mentionnent que la crème vaginale d'estrone, disponible seulement au Canada, peut être administrée en schéma cyclique (c. à d. tous les jours durant trois semaines consécutives, suivie d'une semaine d'arrêt), mais que l'ajout d'une progestagène est recommandé afin de s'assurer que l'endomètre est protégé contre l'hyperplasie endométriale [1, 280].

3.3.2.9.2 Information tirée des monographies

Les monographies canadiennes des différentes hormones disponibles ont été consultées afin de comparer les doses et posologies recommandées. Seule l'information divergente ou supplémentaire par rapport à celle trouvée dans les guides de pratique clinique retenus est rapportée dans les sections ci-dessous. Les résultats des extractions des monographies sont consultables à la section F du document *Annexes complémentaires 1*.

3.3.2.9.2.1 Doses et posologies des estrogènes

La majorité des monographies des estrogènes recommandent que la dose minimale efficace soit administrée pour le soulagement des symptômes associés au déficit estrogénique. Cependant, pour certaines formulations, des doses de départ plus élevées que celles recommandées par la plupart des sociétés savantes sont recommandées – p. ex. 50 mcg/jour de 17 β -estradiol en timbre transdermique ou 2,5 g de 17 β -estradiol en gel transdermique 0,06 %, équivalant à 1 et 1,5 mg de 17 β -estradiol oral, respectivement [300, 303, 305]. L'ajustement de la dose en fonction de l'efficacité et des effets indésirables est recommandé dans toutes les monographies consultées. Certaines monographies mentionnent que l'administration des estrogènes est généralement cyclique – c. à d. : durant les jours 1 à 25 de chaque mois ou 3 semaines sur 4 [298, 305, 306, 310]. Les timbres transdermiques doivent être remplacés une ou deux fois par semaine, selon leur formulation [300, 303, 304, 306].

La monographie du gel transdermique du 17 β -estradiol à 0,06 % spécifie qu'une variabilité de l'absorption est fréquemment observée en raison de la méthode d'autoapplication parfois difficile à maîtriser [305]. Le fabricant recommande donc de procéder à un dosage du niveau sérique de l'estradiol peu après le début du traitement, lorsque la femme maîtrise bien la technique d'application. Le niveau sérique d'estradiol devrait se situer entre 150 et 400 pmol/L, selon la monographie. La technique d'application du gel est expliquée dans la monographie, en précisant notamment que le gel libéré par une pression doit être appliqué en couche mince et uniforme sur une grande surface cutanée (soit plus de 2 000 cm²).

3.3.2.9.2.2 Doses et posologies des progestagènes

Les monographies des deux progestagènes orales utilisées pour l'hormonothérapie, soit la progestérone micronisée et l'acétate de médroxyprogestérone, ne mentionnent que les doses qui devraient être administrées en schéma posologique cyclique [311, 312]. En outre, la monographie de l'acétate de médroxyprogestérone mentionne que la dose initiale recommandée est de 10 mg par jour durant 12 à 14 jours par cycle, mais que la dose de 5 mg par jour durant 12 à 14 jours peut suffire chez certaines femmes [312]. La monographie de la progestérone micronisée précise que les femmes traitées à l'aide de fortes doses d'estrogènes – soit l'équivalent de 1,25 mg ou plus d'estrogènes conjugués – devraient recevoir 300 mg de progestérone par jour durant les 12 à 14 derniers jours de l'œstrogénothérapie [311].

Les deux monographies mentionnent que la plus faible dose de progestagène doit généralement être choisie et qu'elle doit correspondre à la dose qui entraîne soit la survenue régulière de saignements de retrait au cours des sept jours suivant l'arrêt du traitement, soit l'arrêt des saignements (aménorrhée). La survenue de saignements durant la prise de la progestagène signifie qu'il faut étendre la période de prise ou augmenter la dose.

En outre, des formulations offrant une combinaison à dose fixe d'estrogènes et de progestagènes sont commercialisées au Canada, sous forme orale ou transdermique [299, 301, 302, 304, 307, 308].

3.3.2.9.2.3 *Doses et posologies des estrogènes vaginaux*

Les doses et posologies recommandées dans les monographies pour certains estrogènes vaginaux diffèrent de l'information trouvée dans les guides de pratique clinique. On recommande notamment l'ajout d'une progestagène chez les femmes non hystérectomisées traitées avec les crèmes vaginales d'estrone ou d'estrogènes conjugués et l'anneau vaginal libérant du 17 β -estradiol [293, 295, 296]. En outre, la monographie de la crème vaginale d'estrone mentionne que le dosage initial peut varier entre 0,5 et 4 g et que la crème est habituellement administrée de façon cyclique (c. à d. : trois semaines sur quatre) [296].

3.3.2.9.3 *Perspectives des parties prenantes*

Les parties prenantes précisent que les monographies relatent souvent de l'information qui ne correspond plus à la pratique actuelle, par exemple en recommandant des doses beaucoup plus élevées que celles administrées en pratique. En effet, les parties prenantes consultées ont soutenu que les estrogènes vaginaux ne sont plus utilisés en schéma posologique cyclique et que la dose prescrite de crème vaginale d'estrogènes conjugués ou d'estrone n'excède jamais 0,5 g. De plus, selon l'expérience clinique des parties prenantes, les crèmes vaginales ne requièrent pas de traitement initial, contrairement aux comprimés vaginaux de 17 β -estradiol.

Certaines parties prenantes ont également mentionné que la prastérone (DHEA) ou l'ospémifène pourraient être envisagées lorsque l'efficacité des estrogènes vaginaux est insuffisante après un essai d'au moins trois mois avec une adhésion adéquate. En outre, en cas de difficultés pour l'application locale, l'ospémifène pourrait être une option intéressante, puisqu'elle est administrée par voie orale. Ces deux options peuvent également être envisagées dès la première ligne de traitement, selon les préférences de la femme qui consulte, d'après les cliniciens consultés.

Selon certains cliniciens consultés, la posologie idéale pour la progestagène dans un schéma cyclique serait de 14 jours sur 28 pour une protection endométriale optimale. Selon leur expérience clinique, l'administration de la progestagène peut commencer à n'importe quel moment du cycle, par exemple du jour 1 (soit le premier jour des menstruations) au jour 14, suivie d'un arrêt de la progestagène durant 14 jours. D'autres cliniciens consultés proposent aux femmes de commencer à prendre la progestagène au jour 12 du cycle menstruel et de poursuivre durant au moins 14 jours ou jusqu'au début

des menstruations. Toutefois, lorsque l'intervalle entre les cycles menstruels s'allonge et que les saignements deviennent de moins en moins abondants, le repérage du jour 12 peut devenir difficile, selon certains cliniciens.

Certaines parties prenantes ont mentionné que, d'après leur expérience clinique, le schéma posologique cyclique est généralement offert aux femmes qui ont des manifestations cliniques liées à la ménopause si l'intervalle entre les cycles menstruels est de moins de trois mois, alors que le schéma posologique en continu est proposé à partir d'intervalles de trois mois ou plus. En outre, ils ont rapporté que le schéma à long cycle – c. à d. : estrogènes en continu et progestagène durant 14 jours tous les trois mois – n'est recommandé que très rarement par certains spécialistes et pour des cas très particuliers. Ils mentionnent que les données sur l'efficacité de ce schéma sur l'hyperplasie endométriale sont insuffisantes pour le recommander en première ligne.

Des professionnels de la santé ont rapporté que l'augmentation de la dose de progestagène peut être considérée au cas par cas en cas d'usage de doses d'estrogènes systémiques supérieures à la dose standard. La problématique associée aux doses équivalentes du 17 β -estradiol sous forme de gel transdermique à 0,06 % (commercialisé au Canada sous le nom de marque Estrogel^{MC}) a été soulevée par certains professionnels de la santé. En effet, la dose standard proposée dans la monographie (deux pressions, soit 1,5 mg de 17 β -estradiol), équivaut à une dose légèrement supérieure à la dose standard. De plus, les difficultés liées à la technique d'autoapplication de cette formulation ajoutent à la problématique liée à son usage. Certains professionnels de la santé consultés considèrent envisagent de mesurer le niveau sérique d'estradiol lors de l'usage de deux pressions. Si le dosage du niveau sérique ne peut être effectué, l'augmentation de la dose de progestagène pourrait être considérée d'emblée, selon leur expérience clinique. Plusieurs parties prenantes ont insisté sur l'importance d'enseigner la bonne technique d'application aux femmes, car il s'agit d'un aspect qui a un réel impact sur le succès de la thérapie. Les cliniciens consultés ont recommandé que les étapes suivantes soient enseignées concernant l'application du gel transdermique du 17 β -estradiol : 1) appliquer le gel au même moment chaque jour, idéalement le soir au coucher, 2) n'appliquer aucun produit (crème, huile, onguent) sur la surface d'application du gel, 3) appliquer sur une surface de peau propre et sèche (c'est-à-dire au moins 30 minutes après une douche), 4) appliquer sur une surface suffisamment grande pour que le gel sèche en 1 à 2 minutes (p. ex. ½ pression sur toute la face interne de la cuisse ou sur le bas du ventre, 1 pression répartie sur les deux avant-bras) – ne pas frotter ni masser – 5) ne pas appliquer le gel sur les seins, les aisselles, le visage ou le torse, 6) laisser sécher complètement avant de s'habiller ou de se couvrir.

En ce qui concerne la fréquence de remplacement du dispositif intra-utérin de lévonorgestrel administré avec des estrogènes systémiques, les parties prenantes estiment qu'un remplacement tous les cinq ans est sécuritaire. Certaines parties prenantes ont toutefois fait remarquer que, puisque l'efficacité du dispositif a été reconnue pendant huit ans pour prévenir la grossesse, il est logique qu'il soit également efficace pendant huit ans pour contrer l'hyperplasie endométriale.

De plus, certaines parties prenantes rapportent notamment qu'il n'y a pas de consensus scientifique concernant la nécessité d'ajouter une progestagène aux estrogènes pour les femmes qui ont subi une hystérectomie subtotale. Toutefois, cette intervention chirurgicale est de moins en moins pratiquée, selon certains cliniciens, et le choix d'ajouter une progestagène est généralement discuté au cas par cas en médecine spécialisée.

RECOMMANDATIONS – Doses, posologie et particularités des préparations d'hormonothérapie systémique

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- Amorcer l'administration des estrogènes systémiques à faible dose. Des doses initiales standard pourraient être envisagées si la ménopause est survenue avant l'âge de 45 ans.
- Le **schéma posologique continu** (estrogènes et progestagène tous les jours) :
 - provoque généralement une aménorrhée;
 - peut entraîner des saignements intermittents imprévus, surtout si les cycles menstruels sont encore présents;
 - devrait être privilégié si l'intervalle entre les cycles menstruels est de trois mois ou plus.
- Le **schéma posologique cyclique** (estrogènes tous les jours et progestagène durant 14 jours sur 28) :
 - entraîne fréquemment des saignements de retrait lors des périodes sans progestagène;
 - devrait être privilégié si l'intervalle entre les cycles menstruels est de moins de trois mois afin d'éviter les saignements intermittents imprévus;
 - peut être commencé à n'importe quel moment du cycle menstruel – p. ex. du jour 12 jusqu'aux menstruations ou du jour 1 au jour 14 puis arrêt de la progestagène durant 14 jours.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

INFORMATION CLINIQUE – Doses, posologie et particularités des préparations d'hormonothérapie

Doses, posologies et particularités des préparations d'hormonothérapie systémique					
Préparations d'hormonothérapie	Ultra-faible dose	Faible dose	Dose standard	Dose élevée	Particularités
Estrogènes					
17β-estradiol comprimés oraux	–	0,5 mg die	1 mg die	2-4 mg die	–
17β-estradiol timbres transdermiques ¹	–	25 mcg die	50 mcg die	100 mcg die	• Plusieurs dosages et formulations disponibles • Remplacer le timbre une ou deux fois par semaine selon la formulation
17β-estradiol gel transdermique 0,06 % (pompe)	–	1 pression (1,25 g) die	2 pressions (2,5 g) die	Plus de 2 pressions die	• Variabilité de l'absorption en raison de la méthode d'autoapplication • 1 pression contient 0,75 mg de 17β-estradiol
17β-estradiol gel transdermique 0,1 % (sachets) ²	0,25 g die	0,5 g die	1 g die	–	• 1 g de gel contient 1 mg de 17-β estradiol
Estrogènes conjugués comprimés oraux ²	–	0,3 mg die	0,625 mg die	1,25 mg die	–
Progestagènes					
Progestérone micronisée gélules orales	Schéma continu : 100 mg die hs Schéma cyclique : 200 mg hs pendant 14 jours/28.				• La dose pourrait être augmentée à 200 mg die en continu ou 300 mg die pendant 12 à 14 jours au cas par cas³
Acétate de médroxyprogestérone (AMP) comprimés oraux	Schéma continu : 2,5 mg die Schéma cyclique : 5 mg die pendant 14 jours/28.				• La dose pourrait être augmentée à 5 mg die en continu ou 10 mg die durant 14 jours au cas par cas (p. ex. si usage d'une dose élevée d'estrogènes)³ • Les données actuelles indiquent que l'AMP pourrait augmenter certains risques (p. ex. cancer du sein) • Pourrait être considéré si effets indésirables ou saignements intermittents imprévus avec la progestérone micronisée
Autres agents hormonaux					
Bazédoxifène/estrogènes conjugués comprimés oraux ²	20 mg/0,45 mg die				• Ne nécessite pas de progestagène pour contrer l'hyperplasie endométriale • Peu de données scientifiques sur les bénéfices et les risques à long terme
Dispositif intra-utérin de lévonorgestrel (DIU-LNG) ⁴	19,5 mg ou 52 mg/dispositif à remplacer aux 5 ans				• Les données actuelles ne permettent pas d'allonger l'intervalle des remplacements au-delà de 5 ans pour contrer l'hyperplasie endométriale secondaire aux estrogènes systémiques
Tibolone comprimés oraux ²	2,5 mg die				• Ne nécessite pas de progestagène pour contrer l'hyperplasie endométriale

1. Critère d'exception pour le RPAM : pour les femmes qui ne peuvent pas recevoir d'estrogènes (code GY34) ou de progestatif (code GY35) par voie orale en raison d'une intolérance ou lorsque des facteurs médicaux favorisent la voie transdermique.

2. Non remboursé dans le cadre du RPAM.

3. Cette recommandation repose sur l'expérience clinique des parties prenantes.

4. Non homologué par Santé Canada pour la prévention de l'hyperplasie endométriale. Données disponibles seulement pour le dispositif contenant 52 mg dans cette indication.

Doses, posologies et particularités des préparations d'hormonothérapie à action locale		
Préparations d'hormonothérapie locale	Posologie	Particularités
Estrogènes ¹		
17β-estradiol anneau vaginal 2 mg	Remplacer tous les 90 jours	• Insérer l'anneau aussi profondément que possible (soit dans le tiers supérieur du vagin) • Libère approximativement 7,5 mcg de 17β-estradiol par jour
17β-estradiol comprimés vaginaux de 4 mcg ² et 10 mcg	Traitement initial : 1 comprimé vaginal hs pendant 14 jours Traitement d'entretien : 1 comprimé vaginal 2 fois par semaine	• Insérer dans le premier tiers du vagin • Espacer les doses d'entretien de 3 ou 4 jours
Estrone crème vaginale 1 mg/g ³	0,5 g de crème hs 2 fois par semaine	
Estrogènes conjugués crème vaginale 0,625 mg/g		
Autres types d'hormonothérapie utilisés pour le traitement du SGUM		
Prastérone (DHEA) ovules vaginaux 6,5 mg ²	1 comprimé vaginal hs	–
Ospémifène comprimés oraux ²	60 mg die	• Administration orale : utile si application locale difficile ou impossible.

1. Toutes les formulations vaginales d'estrogènes ont une efficacité similaire pour soulager les manifestations cliniques du syndrome génito-urinaire de la ménopause.

2. Non remboursé dans le cadre du RPAM.

3. La posologie de la crème vaginale d'estrone diffère de la monographie. Cette recommandation repose sur l'expérience clinique des parties prenantes.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.10 Effets indésirables de l'hormonothérapie

3.3.2.10.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

De l'information sur les effets indésirables de l'hormonothérapie a été trouvée dans 13 des documents retenus. Les saignements intermittents imprévus durant les premiers mois suivant l'amorce de l'hormonothérapie sont les effets indésirables les plus courants [1-3, 19, 269, 273, 278, 280, 281, 283, 286, 288, 289]. Cinq des documents retenus rapportent également que les nausées, la rétention d'eau, les ballonnements, les céphalées, les douleurs pelviennes et la sensibilité des seins sont des effets indésirables courants au début du traitement, mais qu'ils s'estompent généralement avec le temps et qu'ils sont généralement liés à la dose d'estrogènes administrée [1-3, 286, 288]. Un des documents mentionne que l'hormonothérapie peut aggraver l'incontinence urinaire [269].

Les effets indésirables des progestagènes, rapportés dans quatre des documents retenus, sont plus difficiles à évaluer, car ils sont non spécifiques et varient selon la progestagène [1, 2, 286, 288]. Certaines progestagènes peuvent entraîner des troubles digestifs ou des effets indésirables d'ordre psychologique (p. ex. instabilité émotionnelle [particulièrement si antécédents de syndrome prémenstruel ou trouble dysphorique prémenstruel], symptômes dépressifs, anxiété, difficulté de concentration).

La progestérone micronisée peut entraîner de la somnolence.

Un seul des documents retenus aborde les effets indésirables les plus fréquents de la tibolone, qui sont la fatigue, la sensibilité des seins, la rétention d'eau, les troubles gastriques/nausées et l'augmentation de l'appétit [1]. Aucun document retenu ne mentionne les effets indésirables du bazédoxifène/estrogènes conjugués.

Selon quatre des documents retenus, les estrogènes vaginaux sont peu susceptibles de provoquer des effets indésirables significatifs étant donné l'absorption systémique minime. Certains effets indésirables, rares et liés à la dose, sont néanmoins rapportés dans les documents consultés : pertes vaginales, candidose vulvovaginale, saignements vaginaux et mastalgie [19, 273, 280, 289]. La prastérone vaginale (DHEA) peut aussi entraîner des pertes vaginales, selon trois des documents retenus [273, 278, 280]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les essais cliniques avec l'ospémifène orale étaient les bouffées de chaleur et les infections urinaires récurrentes, selon deux des documents retenus [280, 289].

3.3.2.10.2 Information tirée de la revue systématique des études primaires

Lors de la recherche documentaire au sujet des bénéfices et des risques de l'hormonothérapie, 26 études primaires qui en ont évalué les effets indésirables ont été retenues, tous des ECRA. Les résultats rapportés par ces études sont présentés dans les tableaux D-1 à D-4 du document *Annexes complémentaires* 3. Les tableaux d'extraction de l'information sont consultables sur demande.

3.3.2.10.2.1 *Hormonothérapie combinée dite bio-identique comparativement au placebo*

Six ECRA ont rapporté des données sur les effets indésirables du 17 β -estradiol combiné à une progestagène en comparaison avec un placebo [29, 31, 36, 41, 50, 313]. Les effets indésirables rapportés chez 10 % ou plus des femmes étaient les saignements vaginaux (de 3,3 % à 44,7 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 0 % à 14,6 % des femmes qui prenaient un placebo), la douleur, la sensibilité ou la sensation d'inconfort mammaire (de 1,8 % à 18,5 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 0 % à 5 % des femmes qui prenaient un placebo), les céphalées (de 5,6 % à 10,9 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 3,3 % à 15 % des femmes qui prenaient un placebo) et les problèmes digestifs comprenant la distension ou douleur abdominale, les nausées et la diarrhée (de 2 % à 10,9 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 3,3 % à 15 % des femmes qui prenaient un placebo). D'autres effets indésirables, présents chez moins de 10 % des femmes en traitement ou qui prenaient un placebo étaient également rapportés : alopécie, augmentation de l'appétit, crampes menstruelles, douleur au dos, douleurs aux extrémités, douleur pelvienne, hypertension, infection des voies respiratoires supérieures, œdème périphérique, sinusite, symptômes grippaux et vertiges.

3.3.2.10.2.2 *Hormonothérapie combinée dite bio-identique comparativement à la tibolone*

Trois ECRA ont rapporté des données sur les effets indésirables du 17 β -estradiol combiné à une progestine en comparaison avec la tibolone [54, 59, 65]. Les effets indésirables rapportés étaient les saignements vaginaux (de 8 % à 17,5 % des femmes qui prenaient l'hormonothérapie combinée selon les études, comparativement à 0 % à 4,3 % des femmes qui prenaient la tibolone), la douleur, sensibilité ou sensation d'inconfort mammaire (de 11,4 % à 56,1 % des femmes qui prenaient l'hormonothérapie combinée selon les études, comparativement à 3,5 % à 21 % des femmes qui prenaient la tibolone), les nausées (29,7 % des femmes qui prenaient l'hormonothérapie combinée, comparativement à 24,3 % des femmes qui prenaient la tibolone) et l'œdème périphérique (28,8 % des femmes qui prenaient l'hormonothérapie combinée, comparativement à 34,3 % des femmes qui prenaient la tibolone).

3.3.2.10.2.3 *Hormonothérapie classique comparativement au placebo*

Quatre ECRA ont rapporté des données sur les effets indésirables des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone en comparaison avec un placebo [44, 51, 58, 314]. Les effets indésirables rapportés chez 10 % ou plus des femmes étaient la douleur, sensibilité ou sensation d'inconfort mammaire (de 9,3 % à 16,7 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 2,4 % à 3,8 % des femmes qui prenaient un placebo), les céphalées (de 5,8 % à 12,9 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 4,7 % à 17,5 % des femmes qui prenaient un placebo), les problèmes digestifs comprenant les ballonnements et la douleur abdominale (de 0 % à 12,1 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 0 % à 11,7 % des femmes qui prenaient un placebo), la pharyngite (11,1 % des femmes traitées comparativement à 8 % des femmes qui prenaient un placebo) et la conjonctivite (11,1 % des femmes traitées comparativement à 0 % des femmes qui prenaient un placebo). D'autres effets indésirables, présents chez moins de 10 % des femmes en traitement ou qui prenaient un placebo étaient également rapportés : arthralgie, bronchite, eczéma, laryngite, pertes vaginales, douleur au dos, hypertension, hypoesthésie, maux de dents, myalgie, œdème périphérique, prurit, pyorrhée, rash, saignements vaginaux, sinusite et vertiges.

3.3.2.10.2.4 *Hormonothérapie combinée classique comparativement à la tibolone*

Un ECRA a rapporté des données sur les effets indésirables des estrogènes conjugués combinés à l'acétate de médroxyprogestérone en comparaison avec la tibolone [315]. Les seuls effets indésirables rapportés dans cette étude sont les saignements vaginaux, survenus chez 47,8 % des femmes qui prenaient l'hormonothérapie combinée, comparativement à 17,6 % des femmes qui prenaient la tibolone.

3.3.2.10.2.5 Hormonothérapie dite bio-identique à base d'estrogènes seuls comparativement au placebo

Un ECRA a rapporté des données sur les effets indésirables du 17 β -estradiol seul en comparaison avec un placebo [32]. Le seul effet indésirable rapporté dans cette étude est la douleur, la sensibilité ou la sensation d'inconfort mammaire, survenue chez 4,5 % des femmes qui prenaient le 17 β -estradiol, comparativement à 0 % des femmes qui prenaient le placebo.

3.3.2.10.2.6 Hormonothérapie classique à base d'estrogènes seuls comparativement au placebo

Deux ECRA ont rapporté des données sur les effets indésirables des estrogènes conjugués seuls en comparaison avec un placebo [52, 74]. Les effets indésirables rapportés étaient la douleur, la sensibilité ou la sensation d'inconfort mammaire (8 % des femmes traitées comparativement à 3,4 % des femmes qui prenaient un placebo) et les céphalées (14,8 % des femmes traitées comparativement à 13,3 % des femmes qui prenaient un placebo).

3.3.2.10.2.7 Tibolone comparativement au placebo

Trois ECRA ont rapporté des données sur les effets indésirables de la tibolone en comparaison avec un placebo [34, 43, 56]. Les effets indésirables rapportés chez 10 % ou plus des femmes étaient l'œdème périphérique (de 4,9 % à 10,5 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 0 % à 5,3 % des femmes qui prenaient un placebo), le gain de poids (18,4 % des femmes traitées comparativement à 5,3 % des femmes qui prenaient un placebo) et les céphalées (de 4,9 % à 13,5 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 0 % à 9 % des femmes qui prenaient un placebo). D'autres effets indésirables, présents chez moins de 10 % des femmes qui prenaient un traitement ou un placebo, étaient également rapportés : ballonnements, crampes menstruelles, douleur abdominale, douleur, sensibilité ou sensation d'inconfort mammaire, eczéma, infection des voies respiratoires supérieures, nausées, pertes vaginales, prurit, saignements vaginaux et vaginite.

3.3.2.10.2.8 Tibolone comparativement à l'hormonothérapie combinée classique

Trois ECRA ont rapporté des données sur les effets indésirables de la tibolone en comparaison avec les estrogènes conjugués en combinaison avec l'acétate de médroxyprogestérone [33, 86, 316]. Les effets indésirables rapportés chez 10 % ou plus des femmes étaient les microrragies ou saignements vaginaux (de 4,3 % à 13 % des femmes qui prenaient la tibolone selon les études, comparativement à 7,5 % à 14,3 % des femmes qui prenaient l'hormonothérapie combinée) et les céphalées (de 2,8 % à 11,7 % des femmes traitées selon les études, comparativement à 7,5 % à 8,5 % des femmes qui prenaient un placebo). D'autres effets indésirables, présents chez moins de 10 % des femmes en traitement ou qui prenaient un placebo, étaient également rapportés : arthralgie, crampes aux jambes, conjonctivite, douleur, sensibilité ou sensation d'inconfort mammaire, douleur abdominale, douleur dorsale, douleur pelvienne, dyspepsie, dysurie ou incontinence urinaire, fatigue ou asthénie, gain de

poids, hirsutisme, hypertension, pertes vaginales, sinusite, symptômes grippaux et vaginite.

3.3.2.10.2.9 Tibolone comparativement à l'hormonothérapie combinée dite bio-identique

Un ECRA a rapporté des données sur les effets indésirables de la tibolone en comparaison avec le 17 β -estradiol seul [317]. Le seul effet indésirable rapporté dans cette étude est l'hirsutisme, survenu chez 5 % des femmes qui prenaient la tibolone, comparativement à 0 % des femmes qui prenaient le 17 β -estradiol.

3.3.2.10.2.10 Bazédoxifène/estrogènes conjugués comparativement au placebo

Un ECRA a rapporté des données sur les effets indésirables du bazédoxifène/estrogènes conjugués en comparaison avec un placebo [35]. Les effets indésirables rapportés chez 10 % ou plus des femmes étaient les infections (63,7 % des femmes traitées comparativement à 59,5 % des femmes qui prenaient un placebo), les céphalées (31,2 % des femmes traitées comparativement à 27,4 % des femmes qui prenaient un placebo), la douleur dorsale (24,5 % des femmes traitées comparativement à 20,1 % des femmes qui prenaient un placebo), l'arthralgie (23,3 % des femmes traitées comparativement à 26,2 % des femmes qui prenaient un placebo), les symptômes grippaux (22,4 % des femmes traitées comparativement à 21,1 % des femmes qui prenaient un placebo), la nasopharyngite (18,2 % des femmes traitées comparativement à 15,5 % des femmes qui prenaient un placebo), les douleurs aux extrémités (16,2 % des femmes traitées comparativement à 14,8 % des femmes qui prenaient un placebo), la douleur abdominale (12,5 % des femmes traitées comparativement à 7,5 % des femmes qui prenaient un placebo), la myalgie (12,2 % des femmes traitées comparativement à 13,6 % des femmes qui prenaient un placebo), les infections des voies respiratoires supérieures (12 % des femmes traitées comparativement à 11,1 % des femmes qui prenaient un placebo), la dyspepsie ou la gastrite (11,8 % des femmes traitées comparativement à 7,3 % des femmes qui prenaient un placebo), la pharyngite (11,1 % des femmes traitées comparativement à 8,7 % des femmes qui prenaient un placebo), les spasmes musculaires (10,9 % des femmes traitées comparativement à 5,2 % des femmes qui prenaient un placebo), les nausées (10,6 % des femmes traitées comparativement à 5,4 % des femmes qui prenaient un placebo) et la diarrhée (10,2 % des femmes traitées comparativement à 6,1 % des femmes qui prenaient un placebo). D'autres effets indésirables, observables chez moins de 10 % des femmes en traitement ou qui prenaient un placebo, étaient également rapportés : infection urinaire, insomnie et sinusite.

3.3.2.10.2.11 Progestagènes seules

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature consultée concernant les effets indésirables liés à l'usage des progestagènes seules.

3.3.2.10.3 Information tirée des monographies

Les monographies canadiennes disponibles des différentes hormones ont été consultées afin de repérer d'autres effets indésirables de l'hormonothérapie [293-312, 318-321]. Les résultats des extractions des monographies sont consultables à la section F du document *Annexes complémentaires* 1. Les mêmes effets indésirables sont rapportés dans les monographies de toutes les formulations qui comportent des estrogènes systémiques ou locaux, en combinaison avec une progestagène ou non. Il est à noter que les monographies des estrogènes locaux mentionnent les mêmes effets indésirables que ceux des estrogènes systémiques, sur la base d'extrapolations. De plus, la fréquence des effets indésirables n'est pas rapportée. Selon ces monographies, les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été liés aux traitements associant estrogènes et progestagènes en général : troubles cardiaques (palpitations, augmentation de la tension artérielle, thrombose coronarienne), troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique (altération des résultats des tests de coagulation), troubles endocriniens (augmentation de la glycémie et diminution de la tolérance au glucose), troubles oculaires (lésions neuro-oculaires [p. ex. thrombose rétinienne, névrite optique], troubles de la vue, accentuation de la courbure de la cornée et intolérance aux lentilles cornéennes), troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et malaise abdominal [crampes, sensation de pression, douleur, ballonnement]), troubles généraux et problèmes au site de l'administration (fatigue, modification de l'appétit, variation du poids et modification de la libido), troubles hépatobiliaires (troubles de la vésicule biliaire, dysfonctionnement hépatique asymptomatique et ictère cholestatique), troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif (possibilité de douleurs ostéomusculaires, y compris des douleurs aux jambes non liées à une affection thromboembolique), troubles du système nerveux (exacerbation des crises de migraine, céphalées, étourdissements et névrite), troubles psychiatriques (dépression, nervosité et irritabilité), troubles rénaux et urinaires (cystite, dysurie, rétention sodique et œdème), troubles de l'appareil reproducteur et des seins (métrorragies, microrragies; modification du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons et écoulements vaginaux, dyspareunie, hyperplasie de l'endomètre, manifestations rappelant le syndrome prémenstruel, réactivation de l'endométriose, modification de l'érosion cervicale et de la sécrétion cervicale, gonflement et sensibilité mammaires), troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (chloasma ou mélasme, qui peuvent persister à l'arrêt du traitement, érythème polymorphe, érythème noueux, éruption hémorragique, perte de cheveux, hirsutisme et acné) et troubles vasculaires (cas isolés de thrombophlébite et de troubles thromboemboliques).

La monographie de la progestérone micronisée rapporte que les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : saignements intermenstruels, microrragies, irrégularité menstruelle, étourdissements, somnolence, crampes, nausées, fatigue, céphalées, vertiges, sensation ébrieuse ou migraine, sensibilité mammaire, chloasma, prurit, ictère, éruptions cutanées, rétention hydrique, dépression et troubles thrombotiques [311].

La monographie de l'acétate de médroxyprogestérone orale rapporte que les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : tension mammaire, galactorrhée,

métrorragie, microrragies, modification du flux menstruel, aménorrhée, altération érosive du col utérin et modification des sécrétions cervicales, céphalées, nervosité, étourdissements, dépression, insomnie, somnolence, fatigue, symptômes de type prémenstruel, thrombophlébite et embolie pulmonaire, réactions d'hypersensibilité, dont prurit, urticaire, œdème angioneurotique, éruption généralisée et anaphylaxie, acné, alopecie, hirsutisme, malaise abdominal, nausées, ballonnement, pyrexie, gain de poids, œdème périphérique et faciès lunaire [312].

La monographie de la prastérone vaginale (DHEA) rapporte l'écoulement au site d'application comme effet indésirable survenant significativement plus fréquemment que dans le groupe placebo [309].

La monographie de l'ospémifène orale rapporte que les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : bouffées de chaleur, hyperhidrose, spasmes musculaires et pertes vaginales [319].

En résumé, il ressort des documents qui présentent de l'information ou des recommandations, des monographies des produits disponibles au Canada ainsi que de la littérature primaire que, bien que de nombreux effets indésirables soient rapportés dans la littérature, peu d'entre eux se distinguent significativement de ceux rapportés avec le placebo. De plus, les effets indésirables rapportés sont généralement d'intensité légère à modérée et ils s'estompent avec le temps.

3.3.2.10.4 Perspective des parties prenantes

Selon l'expérience clinique des parties prenantes, les effets indésirables les plus fréquents sont les saignements irréguliers, la mastalgie et les céphalées. Il a également été mentionné que la plupart des effets indésirables sont transitoires et disparaissent après quelques semaines. Selon les parties prenantes, plusieurs effets indésirables rapportés dans les monographies sont rares aux faibles doses d'hormonothérapie administrées en périménopause et en postménopause et ils varient largement selon le type d'hormonothérapie. Plusieurs effets indésirables rapportés dans les monographies, tels que le gain pondéral, les symptômes psychologiques ou les douleurs musculaires et articulaires sont liés à la ménopause et non à l'hormonothérapie, selon certaines parties prenantes.

CONSTATS – Effets indésirables de l'hormonothérapie

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, le constat suivant a été dégagé.

- Les principaux effets indésirables liés à l'hormonothérapie systémique sont les céphalées, la mastalgie et les saignements vaginaux imprévus.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.11 Ajustement de l'hormonothérapie

3.3.2.11.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

La majorité des documents retenus mentionnent que la dose d'estrogènes devrait être ajustée à la dose minimale efficace pour le soulagement des symptômes ménopausiques [1, 3, 5, 283, 286-288]. De plus, une réduction de la dose d'estrogènes est recommandée si l'hormonothérapie est poursuivie à long terme, particulièrement chez les femmes de 65 ans ou plus [3]. Deux des documents retenus mentionnent que le passage de la voie orale à la voie transdermique peut être envisagé chez les femmes de 65 ans ou plus qui désirent poursuivre l'hormonothérapie, afin de limiter le risque thromboembolique associé à la voie orale [3, 286].

En cas de soulagement insatisfaisant des symptômes vasomoteurs après un essai initial avec l'hormonothérapie, un des documents retenus mentionne de vérifier l'adhésion au traitement et d'envisager d'autres causes possibles de l'inefficacité du traitement (p. ex. malabsorption transdermique, diagnostic différentiel) [2]. L'efficacité de l'hormonothérapie sur les symptômes vasomoteurs étant dépendante de la dose d'estrogènes, une augmentation de la dose devrait être considérée en cas d'inefficacité après un essai d'une durée minimale de six à huit semaines [1, 2]. Le passage à un schéma posologique continu pourrait également être envisagé chez les femmes qui observent une récurrence de leurs symptômes lors de la période sans progestagène d'un régime cyclique ou qui ont de la difficulté à respecter cette posologie [2, 288].

La gestion des effets indésirables de l'hormonothérapie est abordée dans sept des documents retenus. Chez les femmes qui présentent des effets indésirables des estrogènes, quatre des documents retenus mentionnent qu'une réduction de la dose ou un changement de formulation pourraient être envisagés [1, 2, 19, 283]. En cas d'intolérance à la progestagène orale, le remplacement par une autre progestagène ou le dispositif intra-utérin de lévonorgestrel ou encore l'utilisation d'autres types d'hormonothérapie (c. à d. : bazédoxifène/estrogènes conjugués ou tibolone) pourraient être considérés [1, 283, 286, 288]. Deux des documents retenus mentionnent aussi la possibilité d'administrer les capsules de progestérone micronisée par voie vaginale, qui serait efficace pour contrer l'hyperplasie endométriale tout en entraînant moins d'effets indésirables systémiques [1, 288].

La conduite à tenir devant les saignements utérins imprévus ou anormaux est semblable dans tous les documents [1-3, 19, 283, 286]. Il ressort de la synthèse de l'information que les situations suivantes doivent faire l'objet d'une investigation afin d'éliminer le risque de cancer de l'endomètre : saignements imprévus anormaux durant la périménopause (p. ex. abondants, persistants, postcoïtaux), saignements imprévus qui persistent au-delà de quatre à six mois après l'amorce de l'hormonothérapie ou saignements qui apparaissent après plusieurs mois ou années chez la femme en postménopause. Chez les femmes qui présentent des saignements imprévus de façon persistante et chez qui la possibilité d'une pathologie pelvienne a été exclue, le changement de la progestagène ou du schéma posologique (cyclique ou en continu) suffit généralement à mieux contrôler les saignements, selon deux des documents retenus [1, 283].

Un des documents mentionne également que l'orientation de la personne vers un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des manifestations cliniques de la ménopause peut être envisagée en cas d'échec du traitement ou d'effets indésirables importants [19].

3.3.2.11.2 Perspective des parties prenantes

Selon l'expérience clinique de plusieurs parties prenantes, les saignements légers présents durant les six premiers mois de l'hormonothérapie ne requièrent aucune intervention. Une investigation de l'endomètre (en soins de première ligne ou spécialisés) devrait toutefois être effectuée chez les femmes qui présentent :

- des saignements utérins anormaux (p. ex. imprévus et abondants et persistants ou postcoïtaux) ou un changement soudain de leurs saignements utérins durant la périménopause;
- des saignements utérins qui persistent six mois après l'amorce de l'hormonothérapie ou qui apparaissent plusieurs mois ou années après l'amorce de la postménopause.

L'investigation de l'endomètre devrait être effectuée avant d'envisager un ajustement de la progestagène. Certaines parties prenantes recommandent de suspendre l'hormonothérapie pendant l'investigation.

Plusieurs professionnels de la santé ont mentionné qu'en cas d'intolérance à la progestérone par voie orale plusieurs autres options bien documentées sont disponibles (p. ex. dispositif intra-utérin de lévonorgestrel, tibolone).

Selon l'expérience clinique de certaines parties prenantes, en cas de persistance des manifestations cliniques génito-urinaires seulement chez les femmes qui ont amorcé l'hormonothérapie systémique, l'ajout de l'hormonothérapie à action locale pourrait être considérée plutôt qu'une augmentation de la dose d'hormonothérapie systémique. Cependant, il a été mentionné de rechercher d'autres causes possibles des manifestations cliniques génito-urinaires si une réponse n'est pas observée après 12 semaines d'hormonothérapie locale avec une adhésion adéquate, plutôt que de tenter d'augmenter la dose ou de changer de formulation.

Selon l'expérience clinique des parties prenantes, la mesure du niveau sérique d'estradiol ou une consultation avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté devraient être envisagées avant de considérer l'augmentation des estrogènes à dose élevée.

RECOMMANDATIONS – Ajustement de l'hormonothérapie

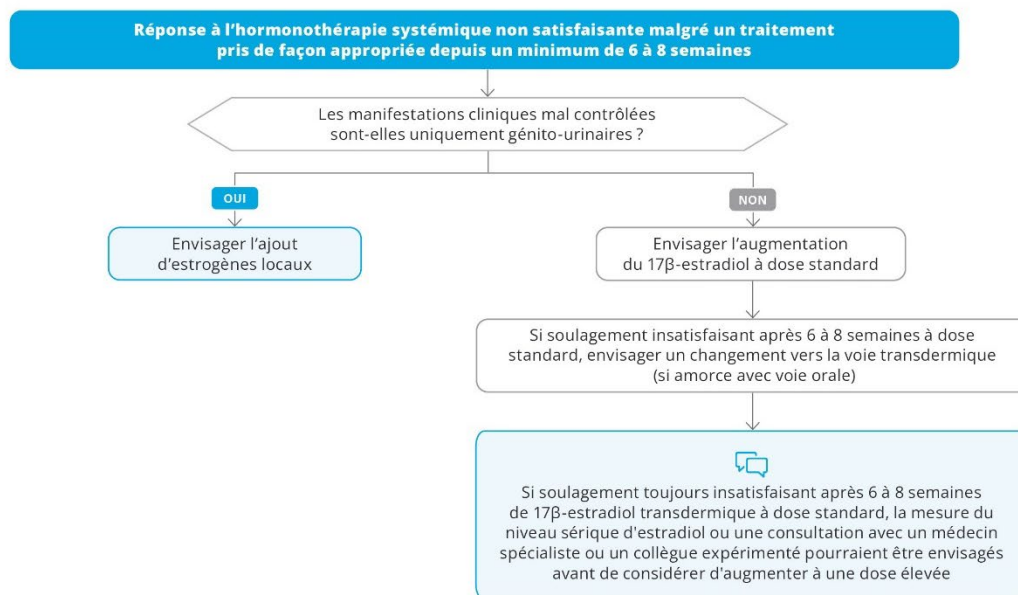
À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- Si soulagement satisfaisant des manifestations cliniques de la périménopause ou de la postménopause :
 - maintenir le traitement en cours;
 - envisager une réduction de la dose, si possible, afin de viser la dose minimale efficace.
- Si soulagement non satisfaisant des manifestations cliniques de la périménopause ou de la postménopause :
 - vérifier l'adhésion au traitement;
 - valider la technique d'application des préparations transdermiques ou topiques, s'il y a lieu;
 - si persistance des symptômes dépressifs, le remplacement de l'hormonothérapie ou l'ajout d'une autre option thérapeutique (p. ex. antidépresseurs, psychothérapie) pourraient être considérés.
- Si la réponse au traitement n'est pas satisfaisante malgré un traitement pris de façon appropriée depuis un minimum de six à huit semaines, envisager un ajustement selon l'algorithme à la [figure 2](#).
- Si des effets indésirables surviennent (p. ex. céphalées, mastalgie, saignements intermittents imprévus), suivre l'algorithme à la [figure 3](#) pour la prise en charge selon la situation clinique.
- Aucune intervention ou investigation n'est nécessaire si les saignements utérins imprévus sont de légers à modérés au cours des six premiers mois de l'hormonothérapie.
- Envisager une investigation de l'endomètre si usage d'hormonothérapie systémique ou locale et présence :
 - de saignements utérins anormaux (p. ex. imprévus et abondants ou persistants ou postcoïtaux) ou un changement soudain des saignements utérins, même durant les six premiers mois de l'hormonothérapie ;
 - pendant la postménopause, des saignements utérins qui persistent six mois après le début de l'hormonothérapie ou qui apparaissent plusieurs mois ou années après l'amorce du traitement.
- La mesure du niveau sérique d'estradiol ou une consultation avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté pourraient être envisagées avant d'augmenter les estrogènes à une dose élevée.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

Figure 2 Algorithme de suivi de la réponse thérapeutique

SUIVI – HORMONOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE



SUIVI – HORMONOTHÉRAPIE À ACTION LOCALE

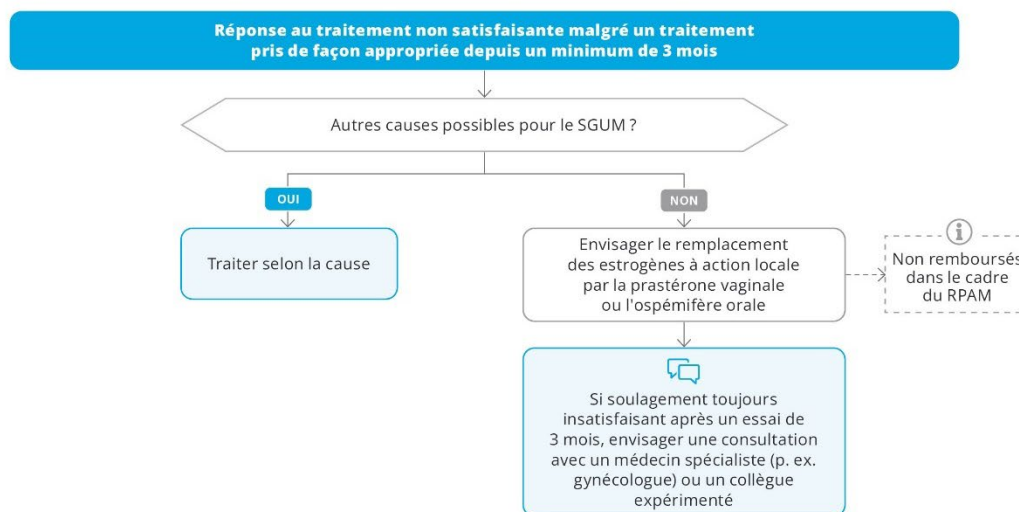
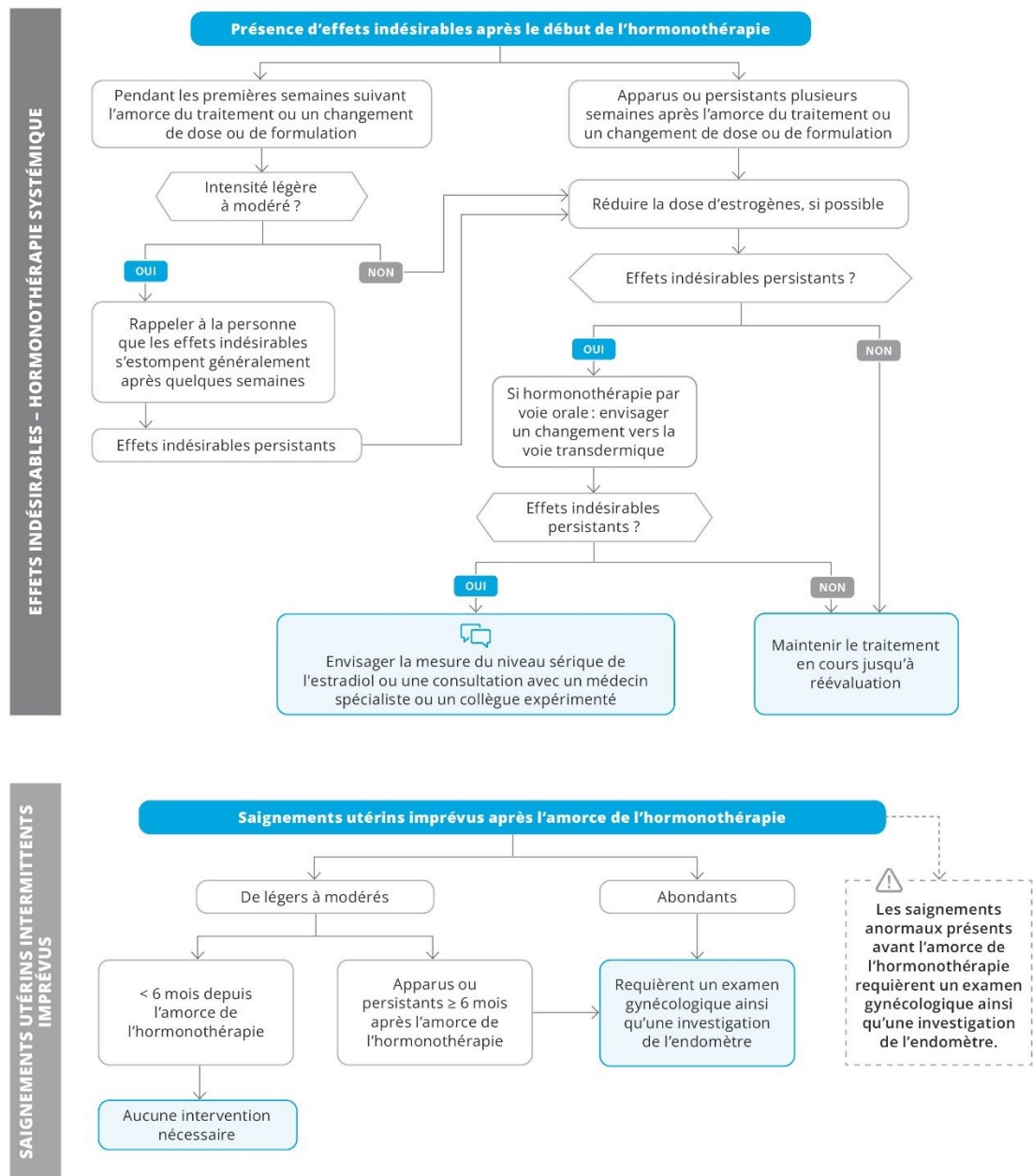


Figure 3 **Algorithme de gestion des effets indésirables**



3.3.2.12 Durée et arrêt de l'hormonothérapie

3.3.2.12.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

Des recommandations sur la durée du traitement avec l'hormonothérapie ont été trouvées dans 11 des documents retenus [1, 3, 19, 269, 280, 283, 286, 287, 291].

L'information qui y est présentée est semblable. Il ressort de la synthèse de l'information que la durée de l'hormonothérapie doit être adaptée individuellement, en fonction de la persistance des symptômes ménopausiques, des bénéfices et des risques de

l'hormonothérapie [1-3, 283, 286, 287, 291]. Certains documents précisent que l'hormonothérapie ne devrait pas être interrompue sur la seule base de l'âge, mais que sa poursuite au-delà de 65 ans devrait inclure une réévaluation périodique des comorbidités et facteurs de risque, qui peuvent augmenter avec l'âge [1-3, 286, 287, 291].

Ils recommandent que des essais d'arrêt de l'hormonothérapie soient tentés périodiquement et que les doses soient réduites à la dose minimale efficace lorsque l'hormonothérapie est poursuivie après 65 ans. Deux des documents retenus recommandent toutefois que l'hormonothérapie soit continuée jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (52 ans) chez les femmes qui ont eu leur ménopause avant l'âge de 45 ans [1, 283]. Un des documents retenus mentionne que l'hormonothérapie doit être interrompue pour la prise en charge diagnostique d'une masse mammaire [2].

Les documents consultés mentionnent qu'aucune méthode d'arrêt de l'hormonothérapie (immédiat ou progressif) ne semble réduire plus qu'une autre le risque de récurrence des symptômes ménopausiques [1-3, 19, 283]. Quatre documents rapportent également que l'arrêt de l'hormonothérapie entraîne une perte osseuse rapide, mais ne semble pas entraîner un plus grand nombre de fractures de fragilité selon les données disponibles [2, 3, 19, 269]. Les manifestations du SGUM sont aussi susceptibles de réapparaître à l'arrêt de l'hormonothérapie à action locale, selon l'information rapportée dans deux des documents retenus [19, 280]. Étant donné l'absorption systémique négligeable de l'hormonothérapie locale à faible dose, elle peut être poursuivie aussi longtemps que nécessaire.

3.3.2.12.2 Information tirée de la revue systématique des études primaires

Selon les résultats de la revue systématique de la littérature primaire sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie ([section 3.3.1](#)), le risque de cancer de l'endomètre [177], de cancer du sein [240] ou de maladie d'Alzheimer [264] semble augmenter avec la durée de l'hormonothérapie combinée dite bio-identique par voie orale ou transdermique, comparativement à l'absence d'hormonothérapie. Le niveau de preuve associé à ce constat est faible. Le risque de cancer du sein [225, 237, 244] augmenterait également avec la durée d'usage de l'hormonothérapie combinée classique, comparativement à l'absence d'hormonothérapie. Le niveau de preuve associé à ce constat est de très faible à faible.

3.3.2.12.3 Perspective des parties prenantes

Certaines parties prenantes ont souligné les enjeux auxquels font face les professionnels de la santé concernant les recommandations relatives à la durée et à l'arrêt de l'hormonothérapie. Les données contradictoires publiées depuis la parution de l'étude WHI ont créé de la confusion chez plusieurs femmes et professionnels de la santé. Encore aujourd'hui, certains professionnels ne recommandent pas l'usage de l'hormonothérapie pour une durée de plus de cinq ans, alors que d'autres se sentent mal outillés pour répondre aux interrogations des femmes au sujet des risques et des bénéfices associés à la poursuite de l'hormonothérapie à long terme.

Ils ont néanmoins précisé certains aspects relatifs à la réévaluation de l'hormonothérapie chez la femme de plus de 65 ans ou chez celle qui prend une hormonothérapie systémique depuis plus de 10 ans. Certaines parties prenantes ont rapporté proposer un arrêt de traitement d'une durée maximale de deux ou trois mois tous les cinq ans, malgré le manque de données scientifiques concernant les risques associés aux arrêts périodiques suivis d'une reprise de l'hormonothérapie après l'âge de 65 ans. Selon les cliniciens consultés, la reprise de l'hormonothérapie à la suite d'un arrêt temporaire de moins de trois mois serait considérée comme une continuation du traitement plutôt qu'une amorce.

Les parties prenantes ont également précisé que l'hormonothérapie systémique devrait être suspendue pour la prise en charge d'une condition médicale aiguë – p. ex. infarctus, chirurgie majeure, maladie hépatique active, traitement de chimiothérapie. Lors de la reprise, les nouvelles comorbidités doivent être considérées dans la prise de décision, selon les cliniciens consultés.

RECOMMANDATIONS – Durée et arrêt de l'hormonothérapie

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- L'hormonothérapie à action locale :
 - peut être poursuivie tant que les manifestations cliniques du SGUM sont inconfortables;
 - les manifestations cliniques du SGUM récidivent généralement à l'arrêt de l'hormonothérapie locale.
- L'hormonothérapie systémique :
 - la durée de l'hormonothérapie devrait être adaptée individuellement – p. ex. persistance des manifestations cliniques, nouvelles comorbidités, bénéfices et risques de l'hormonothérapie;
 - aucune durée maximale de traitement n'a été définie selon les données scientifiques disponibles, mais certains risques semblent augmenter avec la durée d'usage;

- chez les femmes de 65 ans et plus ou si la durée du traitement est de 10 ans et plus, considérer :
 - o la poursuite de l'hormonothérapie si les manifestations cliniques persistent et nuisent à la qualité de vie,
 - o une réduction de la dose d'estrogènes.
- si ménopause avant 45 ans, poursuivre l'hormonothérapie minimalement jusqu'à l'âge de la ménopause naturelle, puis réévaluer individuellement la poursuite ou l'arrêt;
- si plus de 65 ans ou utilisation depuis plus de 10 ans, envisager des essais périodiques d'arrêt (p. ex. arrêt de 2 à 3 mois tous les 5 ans);
- peut être cessée immédiatement ou progressivement;
- la reprise rapide de l'hormonothérapie pourrait être envisagée en cas de récurrence des manifestations cliniques nuisant à la qualité de vie. Selon l'expérience clinique des parties prenantes, la reprise de l'hormonothérapie à la suite d'un arrêt bref (c.-à-d. deux ou trois mois) est considérée comme une continuation et non une amorce de l'hormonothérapie; cette recommandation repose sur l'expérience clinique des parties prenantes;
- suspendre l'hormonothérapie pour la prise en charge diagnostique d'une masse mammaire ou pour la stabilisation d'une condition médicale aiguë – p. ex. chirurgie majeure, événement cardiovasculaire, maladie hépatique active, chimiothérapie).

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.13 Modalités de suivi

3.3.2.13.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

De l'information portant sur les modalités de suivi a été trouvée dans 13 des documents retenus [1-3, 19, 273, 280, 281, 283, 285-289]. Trois de ces documents proposent qu'une visite de suivi soit planifiée deux ou trois mois après l'amorce de l'hormonothérapie afin de discuter de l'efficacité du traitement et de ses effets indésirables [2, 19, 273, 283].

La fréquence du suivi subséquent devrait être individualisée selon les besoins de la femme. Certains documents recommandent un suivi annuel [273, 283]. S'il n'y a pas de saignements utérins anormaux, aucun examen ou analyse spécifique à l'usage de l'hormonothérapie n'est recommandé de routine, à l'exception d'un document qui mentionne qu'un examen gynécologique annuel devrait être effectué [286]. Quatre documents mentionnent que l'usage de l'hormonothérapie ne requiert pas de dépistage du cancer du sein ou du col de l'utérus plus fréquemment que recommandé dans les programmes de surveillance en vigueur, même si l'hormonothérapie peut augmenter la densité mammaire et réduire légèrement la sensibilité de la mammographie [3, 19, 283, 286].

Les documents retenus rapportent que le suivi périodique de l'hormonothérapie devrait aborder la réévaluation individuelle du besoin de poursuivre ou d'ajuster l'hormonothérapie sur la base de plusieurs critères individualisés – p. ex. évolution des symptômes liés à la ménopause, effets indésirables, santé générale, évolution des autres comorbidités ou facteurs de risque, objectifs du traitement, valeurs et préférences de la femme [1-3, 19, 273, 285-287, 289].

Le délai avant de constater l'efficacité de l'hormonothérapie est variable selon l'indication et le type d'hormone. L'hormonothérapie systémique agit généralement en un mois sur les symptômes vasomoteurs, mais cela peut prendre jusqu'à six à huit semaines, surtout si de faibles doses sont administrées [1, 3]. Toutefois, l'efficacité des estrogènes vaginaux sur les manifestations cliniques génito-urinaires comme la dyspareunie peut être observable après plusieurs mois. Il est recommandé d'attendre un minimum de 12 semaines avant de conclure à un échec de l'hormonothérapie à action locale [273, 280, 281, 288].

3.3.2.13.2 Perspective des parties prenantes

Selon l'expérience clinique des parties prenantes, le suivi peut être fait en présence ou à distance, selon les besoins de la femme qui consulte. La majorité des cliniciens ont confirmé qu'ils planifient généralement un premier suivi environ trois mois après l'amorce ou le changement de l'hormonothérapie. La fréquence des visites de suivi subséquentes devrait être individualisée selon chaque femme. D'après l'expérience clinique de certaines parties prenantes, le délai avant de constater l'efficacité de l'hormonothérapie systémique est généralement très rapide et les effets bénéfiques peuvent être ressentis dès la première semaine de traitement chez plusieurs femmes.

RECOMMANDATIONS – Modalités de suivi

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

- Le suivi peut être fait par téléphone, téléconsultation ou en présence : à déterminer selon les besoins de la femme.
- Envisager un suivi rapproché après l'amorce ou le changement de l'hormonothérapie (p. ex. trois mois), puis plus espacé par la suite (p. ex. un an).
- Le délai avant de constater l'efficacité de l'hormonothérapie pour le soulagement des symptômes vasomoteurs est d'une à quatre semaines, mais cela peut prendre jusqu'à six à huit semaines, surtout si de faibles doses sont administrées.
- Le délai avant de constater l'efficacité de l'hormonothérapie à action locale pour les manifestations cliniques du SGUM peut varier entre un et trois mois.
- Lors de la rencontre de suivi, réévaluer le besoin de poursuivre ou d'ajuster l'hormonothérapie sur la base des manifestations cliniques, de la santé

générale et des comorbidités et facteurs de risque, ainsi que des objectifs du traitement et des préférences de la femme.

- Aucune investigation spécifique à l'usage de l'hormonothérapie n'est requise. Elles doivent être faites selon les besoins cliniques et la prise en charge des comorbidités.
 - L'hormonothérapie combinée peut augmenter la densité mammaire. Toutefois, aucun suivi supplémentaire n'est généralement nécessaire et les personnes qui prennent l'hormonothérapie peuvent participer au Programme québécois de dépistage du cancer du sein, si elles le souhaitent, selon les recommandations en vigueur pour l'ensemble de la population.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.3.2.14 Usage du dosage sérique des hormones

3.3.2.14.1 Information et recommandations tirées des documents retenus

Aucun des documents retenus ne recommande l'usage des dosages hormonaux de routine pour guider l'amorce ou le suivi de l'hormonothérapie. Cinq documents mentionnent que ces dosages ne peuvent être recommandés en raison de la grande variation inter et intra-individuelle des niveaux d'hormones sériques et des différences pharmacocinétiques de chaque formulation d'hormonothérapie [2, 3, 283, 286, 288]. De plus, les dosages salivaires ou urinaires des hormones sexuelles ne sont pas recommandés en raison du manque de fiabilité de ces tests [3].

3.3.2.14.2 Information tirée de la revue systématique des études primaires

Les résultats portant sur l'association entre la concentration sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone et certaines manifestations cliniques liées à la périménopause ou à la postménopause présentés dans ce document proviennent de 12 études de cohortes [322-333] et de deux ECRA [334, 335] pour lesquels seules les données observationnelles ont été employées pour l'appréciation des mesures d'association d'intérêt. Ces études ont porté sur des femmes en périménopause ou en postménopause aux États-Unis (n = 13) [322-330, 332-335] et en Australie (n = 1) [331]. Le niveau de preuve varie de très faible à modéré.

Par ailleurs, aucune des études primaires repérées n'a permis de répondre à la question d'évaluation portant sur la pertinence d'un dosage sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone pour améliorer la prise en charge des manifestations cliniques liées à la périménopause ou à la postménopause comparativement à une ordonnance ou à un ajustement sans dosage.

CONCENTRATION SÉRIQUE D'ESTRADIOL		Niveau de preuve
Symptômes vasomoteurs		
- La diminution d'une unité de concentration sérique d'estradiol est associée à une <u>augmentation</u> de la fréquence des symptômes vasomoteurs de 12 % (RC de 1,12, IC95 % : 1,08 à 1,18; valeur p non rapportée) durant une période de 60 mois [330] et de 16 % (RC de 1,16, IC95 % : 1,04 à 1,30; p = 0,008) durant une période de 192 mois [323]. Une <u>augmentation non significative</u> des symptômes vasomoteurs de 4 % (RC de 1,04, IC95 % : 0,91 à 1,19) durant une période de 108 mois [327] et de 15 % (RC de 1,15, IC95 % : 0,69 à 1,89) durant une période de 120 mois [326] a également été rapportée.		Modéré
- La concentration sérique d'estradiol serait associée à une <u>diminution</u> de la fréquence des symptômes vasomoteurs (différence de moyennes de - 0,29; IC 95 % : - 0,38 à - 0,19; p < 0,001) après 8 semaines de traitement avec du 17β-estradiol à raison de 0,5 mg/jour [334].		Faible
Symptômes dépressifs		
- Une diminution de la concentration sérique d'estradiol serait associée à des symptômes dépressifs (RC de 3,49, IC95 % : 1,23 à 9,95; p = 0,019) [331].		Très faible
- Une diminution de la concentration sérique d'estradiol ne serait pas associée à des symptômes dépressifs (RC de 0,80, IC95 % : 0,54 à 1,18) [324], (RC de 1,03, IC95 % : 0,84 à 1,26) [328], (RC de 1,77; IC95 % : 0,86 à 3,63) [326] durant une période de 48 à 120 mois.		De très faible à faible
Fonctions cognitives		
- La concentration sérique d'estradiol ne serait pas associée à une modification de la performance cognitive globale chez les femmes en postménopause [325].		De très faible à faible
Gain de poids		
- Une diminution de la concentration sérique d'estradiol est associée à une augmentation significative du tour de taille durant 36 mois chez les femmes en début de périménopause (- 0,05; p < 0,01) et en fin de transition (- 0,06; p < 0,05) [333].		Modéré
- La diminution de la concentration sérique d'estradiol n'est pas associée à l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) (RC de 1,11, IC95 % : 0,96 à 1,30) [332].		Modéré
Troubles du sommeil		
- La diminution de la concentration sérique d'estradiol est associée à des difficultés d'endormissement (RC de 1,12, IC95 % : 1,04 à 1,21; p < 0,01) et à des réveils fréquents (RC de 1,08, IC95 % : 1,02 à 1,14; p < 0,01) durant une période de 96 mois chez les femmes en périménopause [329].		Modéré
- Une baisse de la concentration sérique d'estradiol n'est pas associée au réveil hâtif (RC de 1,03, IC95 % : 0,97 à 1,1) durant une période de 96 mois chez les femmes en périménopause [329].		Modéré
Limitations physiques		
- Une diminution de la concentration sérique d'estradiol est associée à une augmentation des limitations physiques ¹ (RC de 1,08, IC95 % : 1,01 à 1,15; p = 0,03) durant une période de 132 mois chez les femmes en périménopause [322].		Modéré
Symptômes articulaires		
- La concentration sérique d'estradiol n'est pas associée à la sévérité des symptômes articulaires (RC de 1,06, IC95 % : 0,94 à 1,19) durant une période de 108 mois chez les femmes en périménopause [327].		Modéré

¹ Les limitations physiques évaluées au moyen de la section « Fonctionnement physique » (10 items) de l'échelle SF-36 étaient les suivants : activités vigoureuses et modérées; soulever ou porter des provisions; monter plusieurs séries d'escaliers; monter une série d'escaliers; se pencher, s'agenouiller ou se baisser; marcher plus d'un kilomètre; marcher sur plusieurs rues; marcher sur un pâté de maison; prendre un bain ou s'habiller.

CONCENTRATION SÉRIQUE D'ESTRONE		Niveau preuve
Symptômes vasomoteurs		
- L'augmentation d'une unité de la concentration sérique d'estrone serait associée à une diminution de la fréquence des symptômes vasomoteurs (différence de moyennes de - 0,32, IC95 % : -0,41 à - 0,22; p < 0,001) après 8 semaines de traitement avec du 17β-estradiol à raison de 0,5 mg/jour [334].		Faible
Fonctions cognitives		
- La concentration sérique d'estrone ne serait pas associée à une modification de la performance cognitive globale chez les femmes en postménopause [325, 335].		De très faible à faible
Les autres résultats d'intérêt n'ont pas été étudiés dans la littérature consultée et analysée.		-

CONCENTRATION SÉRIQUE DE PROGESTÉRONE		Niveau de preuve
Fonctions cognitives		
- La concentration sérique de progestérone n'est pas associée à une modification de la performance cognitive globale chez les femmes en postménopause [325].		Très faible
Les autres résultats d'intérêt n'ont pas été étudiés dans la littérature consultée et analysée.		-

La synthèse des caractéristiques des études primaires retenues, les résultats détaillés d'évaluation du risque de biais et du niveau de preuve sont présentés dans le document *Annexes complémentaires 2*.

CONSTATS – Usage du dosage sérique des hormones

Les constats dégagés sont issus des données scientifiques provenant des études primaires retenues.

La pertinence d'un dosage sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone (avant ou durant l'hormonothérapie systémique) pour améliorer la prise en charge des manifestations cliniques liées à la périménopause ou à la postménopause n'a pas été étudiée dans la littérature consultée.

ESTRADIOL

- La diminution de la concentration sérique d'estradiol est associée à une augmentation des symptômes vasomoteurs (3 des 5 études retenues) (niveau de preuve de faible à modéré), du tour de taille (au suivi à 6 ans) (niveau de preuve modéré), des limitations physiques (niveau de preuve modéré), des difficultés d'endormissement et à des réveils fréquents (niveau de preuve modéré) chez les femmes en périménopause.
- La concentration sérique d'estradiol n'est pas associée aux symptômes articulaires (niveau de preuve modéré), ni au gain de poids (obésité) (niveau de preuve modéré).
- La concentration sérique d'estradiol ne serait pas associée à la fonction cognitive globale (niveau de preuve de très faible à faible), ainsi qu'aux

symptômes dépressifs (niveau de preuve de très faible à faible, excluant une étude à risque très élevé de biais).

ESTRONE

- L'augmentation d'une unité de la concentration sérique d'estrone après huit semaines de traitement avec le 17 β -estradiol à faible dose (0,5 mg/jour) ne serait pas associée à une diminution de la fréquence des symptômes vasomoteurs chez les femmes en postménopause (niveau de preuve faible).
- La concentration sérique d'estrone endogène ne serait pas associée à la fonction cognitive globale chez les femmes en postménopause (niveau de preuve de très faible à faible). Les autres résultats d'intérêt n'ont pas été étudiés dans la littérature consultée et analysée.

PROGESTÉRONE

- La concentration sérique de progestérone ne serait pas associée à la fonction cognitive globale chez les femmes en postménopause (niveau de preuve très faible). Les autres résultats d'intérêt n'ont pas été étudiés dans la littérature consultée et analysée.

3.3.2.14.3 Perspective des parties prenantes

Selon l'expérience clinique de plusieurs parties prenantes, le dosage des hormones sériques ne serait pas nécessaire, dans la majorité des cas, pour l'ajustement ou le suivi de l'hormonothérapie, mais il pourrait être envisagé dans certaines situations particulières, notamment :

- Soulagement insatisfaisant des manifestations cliniques liées à la ménopause malgré l'usage du 17 β -estradiol transdermique à dose standard depuis un minimum de six à huit semaines avec une adhésion adéquate. Si le niveau sérique d'estradiol est inférieur à 200 pmol/L, l'augmentation de la dose d'estradiol pourrait alors être envisagée. Si le niveau sérique d'estradiol est supérieur à 200 pmol/L, une augmentation de la dose d'estrogènes serait inutile et pourrait mener à l'apparition d'effets indésirables, selon l'expérience clinique des parties prenantes, particulièrement si le niveau sérique d'estradiol dépasse 400 pmol/L. Elles recommandent de rechercher d'autres causes des manifestations cliniques ou d'envisager une consultation en médecine spécialisée ou auprès d'un collègue expérimenté.
- Apparition d'effets indésirables attribuables aux estrogènes, malgré une dose faible de 17 β -estradiol transdermique (p. ex. mastalgie, céphalées, saignements erratiques). Un niveau sérique d'estradiol supérieur à 400 pmol/L pourrait être lié à une absorption transdermique excessive, selon l'expérience clinique des parties prenantes. Elles recommandent de considérer un changement pour la voie orale ou une consultation en médecine spécialisée ou auprès d'un collègue expérimenté. Si le niveau sérique d'estradiol est inférieur à 400 pmol/L, un

changement de formulation (gel vers timbre ou vice-versa) pourrait aussi être envisagé.

Les hormones sériques peuvent être mesurées à tout moment de la journée, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière prise d'hormonothérapie, selon certaines parties prenantes. En effet, les niveaux sériques des hormones sont soumis à une grande variation intra-individuelle. Le résultat pourrait être utile pour confirmer une impression clinique, quel que soit le moment du dosage.

Certaines parties prenantes soutiennent que le niveau sérique du 17 β -estradiol administré par voie orale ne peut être mesuré, car il serait converti en estrone au niveau hépatique. Elles recommandent donc de ne considérer un dosage du niveau sérique d'estradiol seulement lorsque la voie transdermique est utilisée. D'autres parties prenantes soutiennent toutefois que le dosage sérique du 17 β -estradiol administré par voie orale peut quand même être utile, puisque seulement une partie est transformée en estrone.

Les parties prenantes ont toutefois soutenu que les dosages salivaires ou urinaires ne devraient être employés dans aucune situation et qu'il n'est pas nécessaire de doser la progestérone sérique, dont le niveau sérique est naturellement variable durant toute la période reproductrice.

RECOMMANDATIONS – Usage du dosage sérique des hormones

Les données scientifiques sont insuffisantes pour déterminer la pertinence d'effectuer un dosage sérique d'estradiol, d'estrone ou de progestérone (avant ou durant l'hormonothérapie systémique) pour améliorer la prise en charge des manifestations cliniques liées à la périménopause ou à la ménopause. Les recommandations de cette section reposent sur l'expérience clinique des parties prenantes.

- De façon générale, le dosage des hormones sériques ne serait pas nécessaire pour amorcer l'hormonothérapie.
- Un dosage sérique d'estradiol pourrait être envisagé dans les situations suivantes :
 - En cas d'inefficacité malgré l'usage de 17 β -estradiol transdermique à dose standard depuis un minimum de six à huit semaines avec une adhésion adéquate :
 - si niveau sérique d'estradiol inférieur à 200 pmol/L : une augmentation de la dose pourrait être envisagée;
 - si niveau sérique d'estradiol supérieur à 200 pmol/L : rechercher d'autres causes pour les manifestations cliniques; une consultation en médecine spécialisée ou auprès d'un collègue expérimenté pourrait être envisagée;
 - un niveau sérique supérieur à 400 pmol/L pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

- En cas d'effets indésirables attribuables aux estrogènes, malgré une dose faible de 17 β -estradiol transdermique (p. ex. mastalgie, céphalées, saignements erratiques) :
 - o si niveau sérique d'estradiol inférieur à 400 pmol/L : un changement de formulation (gel transdermique pour un timbre ou vice-versa) pourrait être envisagé;
 - o si niveau sérique d'estradiol supérieur à 400 pmol/L : pourrait être lié à une absorption transdermique excessive. Un changement pour la voie orale ou une consultation en médecine spécialisée ou auprès d'un collègue expérimenté pourraient être envisagés.
- Lorsque cela est indiqué, les hormones sériques pourraient être mesurées à tout moment de la journée, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière prise d'hormonothérapie.
- Le dosage salivaire ou urinaire des hormones n'est pas recommandé.

Note : L'information pourrait être libellée différemment dans l'outil clinique.

3.4 Dimension organisationnelle

Certains enjeux professionnels et organisationnels concernant la prise en charge des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause et de l'accès à l'hormonothérapie ont été soulevés lors des diverses consultations auprès des différentes parties prenantes.

3.4.1 Information tirée des documents retenus

Aucun document tiré de la littérature n'a été utilisé pour documenter la dimension organisationnelle.

3.4.2 Perspectives des parties prenantes

3.4.2.1 Accès aux soins

Selon certaines femmes consultées qui éprouvent ou ont éprouvé des manifestations cliniques liées à la ménopause, la difficulté d'accès à un professionnel de la santé, notamment à un médecin de famille, constitue un obstacle à l'usage de l'hormonothérapie. Compte tenu de cette contrainte, certaines de ces femmes se sont tournées vers des cliniques privées.

3.4.2.2 Pratique clinique

Selon quelques parties prenantes, la prise en charge des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause peut différer en pratique clinique publique comparativement à la pratique clinique privée – où les frais de consultation doivent être payés par la femme qui consulte. Certaines parties prenantes ont rapporté que l'offre de service actuelle dans le système public, où le temps de consultation est généralement

plus court et où la pratique diversifiée permet peu le développement d'une expertise en particulier, ne répond pas entièrement aux besoins des femmes en périménopause ou en postménopause. Selon elles, il est souhaitable que l'accès à l'hormonothérapie soit amélioré dans la pratique clinique publique pour que la population puisse en bénéficier.

3.4.2.3 Interdisciplinarité

Selon quelques parties prenantes consultées, la prise en charge en première ligne des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause devrait s'articuler autour d'un travail interdisciplinaire, comprenant notamment des médecins, infirmières et pharmaciens.

3.4.2.4 Formation

Le manque de connaissances des professionnels de la santé concernant la prise en charge des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause est un enjeu qui est ressorti des consultations de l'ensemble des parties prenantes. Selon certaines d'entre elles, les traitements proposés sont souvent tributaires des croyances ou de la formation, généralement insuffisante, des professionnels de la santé en première ligne. En conséquence, ces derniers manquent parfois d'expertise pour traiter les manifestations cliniques liées à la ménopause et hésitent à prescrire l'hormonothérapie. Certaines parties prenantes suggèrent que soit offerte une formation portant sur le type d'hormonothérapie à privilégier selon les manifestations cliniques rapportées, les contre-indications relatives et absolues de l'hormonothérapie et les analyses de laboratoire en lien avec l'hormonothérapie.

3.4.2.5 Remboursement des hormones

Certaines hormones recommandées par les sociétés savantes, comme le 17 β -estradiol en timbre transdermique [1, 3, 5, 283, 286], figurent à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* couverts par le régime public d'assurance médicaments (RPAM), ce qui signifie qu'elles peuvent être remboursées seulement à certaines conditions. D'autres hormones (comme la tibolone et la combinaison bazédoxifène et estrogènes conjugués) ne figurent ni à la section générale ni à la section des médicaments d'exception de cette liste. Ainsi ces hormones ne sont pas remboursées par le RPAM du Québec actuellement.

Lorsque l'INESSS reçoit des demandes de la part de patients, de professionnels de la santé québécois, du MSSS ou de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) afin de procéder à l'évaluation ou la réévaluation d'un médicament, ou pour procéder à une révision d'indications de paiement qu'il juge justifiées, il sollicite systématiquement les fabricants concernés en leur demandant de déposer une demande d'inscription ou de réévaluation selon les standards usuels ou de justifier le refus de soumettre une telle demande, le cas échéant. Cette sollicitation peut aussi être réalisée à l'initiative de l'Institut, lorsque des problèmes sont constatés en termes de remboursement au Québec. Dans l'éventualité où un fabricant omettrait de communiquer une réponse à l'INESSS dans un délai de 30 jours suivant la transmission de la sollicitation, le statut de

la demande serait automatiquement modifiée pour « Refusée ». Les invitations de la part de l'INESSS à soumettre une demande d'évaluation ou de réévaluation pour certaines hormones se trouvent sur son site Web². En 2023, l'INESSS a sollicité les fabricants de plusieurs hormones qui sont soit inscrites à la *Liste des médicaments d'exception*, soit absentes de la liste. La majorité des fabricants ont refusé de soumettre une nouvelle demande d'évaluation aux fins d'inscription, à l'exception du fabricant de la tibolone [Tibella^{MC}] qui est en cours d'évaluation.

Selon certaines parties prenantes consultées, il existe encore des enjeux relatifs au remboursement des hormones. En effet, selon ces parties prenantes, le RPAM devrait, notamment, rembourser les timbres d'estradiol qui sont plus faciles d'utilisation que la formulation de gel transdermique actuellement couverte. Il a également été soulevé lors des consultations que les critères de remboursement créent un système à deux vitesses, puisque les femmes qui sont assurées avec le RPAM n'ont pas accès aux mêmes préparations d'hormonothérapie que celles qui ont des assurances privées. De plus, il a été mentionné que le type d'assurance de la femme qui consulte (publique ou privée) peut influencer sur le choix de l'hormonothérapie lors de la rédaction de l'ordonnance.

CONSTATS — DIMENSION ORGANISATIONNELLE

Les constats dégagés sont issus de la triangulation des éléments contextuels et de la perspective des différentes parties prenantes.

- Actuellement, les enjeux professionnels et organisationnels reconnus concernant la prise en charge des femmes qui présentent des manifestations cliniques liées à la ménopause sont : la difficulté d'accès aux soins, les différences entre la pratique publique et la pratique privée, le travail en interdisciplinarité peu développé dans le secteur public, la formation professionnelle insuffisante et l'absence de remboursement de certaines hormones

3.5 Dimension économique

3.5.1 Coûts unitaires des préparations d'hormonothérapie disponibles

Les coûts unitaires des différentes préparations d'hormonothérapie disponibles sont issus des listes des médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments en avril 2024 et de la base de données de réclamation des assureurs privés IQVIA-CDH en avril 2024.

² <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html>.

3.5.1.1 Coût d'acquisition des préparations d'hormonothérapie systémique

Le coût annuel d'acquisition des différents types d'hormonothérapie systémique est variable selon la préparation. De façon générale, le 17 β -estradiol transdermique, dont le coût annuel peut varier de 138,87 \$ à 637,15 \$ avec l'usage d'une dose standard, est au moins deux fois plus cher que dans sa forme orale (76,65 \$ par année). Parmi les progestagènes disponibles, la progestérone micronisée est l'option la plus chère, avec un coût annuel d'acquisition de 109,50 \$ à une dose de 100 mg par jour, comparativement à 14,60 \$ pour l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg par jour. Le coût annuel des préparations d'hormonothérapie combinant estrogènes et progestagènes est variable, allant de 297,09 \$ à 1 038,03 \$ à dose standard. Le coût annuel des autres agents hormonaux, soit le bazédoxifène/estrogènes conjugués et la tibolone, est de 1 157,94 \$ et 1 224,02 \$, respectivement, ce qui est supérieur aux options d'hormonothérapie à base d'estrogènes et de progestagènes systémiques. Les coûts d'acquisition des différentes préparations d'hormonothérapie systémique se trouvent dans le tableau H-1 du document *Annexes complémentaires 1*.

3.5.1.2 Coût d'acquisition des préparations d'hormonothérapie à action locale

Le coût annuel d'acquisition des différents types d'hormonothérapie à action locale est variable selon la préparation. De façon générale, les crèmes vaginales sont les options les plus économiques avec un coût annuel à dose d'entretien de 63,06 \$ pour la crème d'estrone ou de 137,06 \$ pour les estrogènes conjugués. Les comprimés vaginaux et l'anneau vaginal de 17 β -estradiol sont de deux à trois fois plus chers, avec un coût annuel d'environ 250 \$ pour l'une ou l'autre de ces options. Les autres agents hormonaux qui peuvent être utilisés comme traitement du SGUM sont toutefois beaucoup plus chers, soit un coût annuel de 593,79 \$ et de 588,50 \$ pour un traitement quotidien avec la prastérone (DHEA) ou l'ospémifène, respectivement. Les coûts d'acquisition des différentes préparations d'hormonothérapie à action locale se trouvent dans le tableau H-2 du document *Annexes complémentaires 1*.

CONSTATS — DIMENSION ÉCONOMIQUE

Les constats dégagés sont issus de l'information provenant des listes des médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments et de la base de données de réclamation des assureurs privés IQVIA-CDH.

ESTROGÈNES SYSTÉMIQUES

- Le coût annuel d'acquisition du 17 β -estradiol transdermique est au moins deux fois plus élevé que celui de sa forme orale.

PROGESTAGÈNES SYSTÉMIQUES

- La progestérone micronisée est environ sept fois plus chère que l'acétate de médroxyprogestérone.

PRÉPARATIONS D'ESTROGÈNES ET PROGESTAGÈNES COMBINÉS

- Le coût annuel des préparations d'hormonothérapie combinant estrogènes et progestagènes est très variable.

AUTRES AGENTS HORMONAUX SYSTÉMIQUES

- Le coût annuel des autres agents hormonaux, soit le bazédoxifène/estrogènes conjugués et la tibolone, est supérieur à celui des options d'hormonothérapie à base d'estrogènes et de progestagènes systémiques.

ESTROGÈNES À ACTION LOCALE

- Les crèmes vaginales sont les options les plus économiques.
- Les comprimés vaginaux et l'anneau vaginal de 17 β -estradiol sont de deux à trois fois plus chers que les crèmes vaginales d'estrogènes.

AUTRES AGENTS HORMONAUX À ACTION LOCALE

- La prastérone et l'ospémifène sont des options thérapeutiques beaucoup plus chères que les estrogènes vaginaux.

FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX

Les présents travaux reposent sur la triangulation d'une quantité très importante de données provenant des recherches systématiques de la littérature scientifique et de la littérature grise ainsi que des données contextuelles et de la perspective des différentes parties prenantes. Cette triangulation des données s'appuie sur un processus scientifique basé sur une méthodologie et des processus valides et rigoureux pour chaque source.

Dans le cadre de ce projet, une revue systématique de la littérature primaire sur les bénéfices et les risques liés à l'hormonothérapie a été réalisée. L'information et les recommandations présentées dans ces travaux s'appuient sur une grande quantité d'ECRA et d'études observationnelles. En effet, les études observationnelles sont complémentaires aux ECRA, notamment parce qu'elles permettent d'évaluer l'efficacité, les risques et les effets indésirables des différentes hormones selon un horizon temporel plus long que celui des ECRA. De plus, les présents travaux se distinguent de plusieurs guides de pratique publiés du fait que des résultats distincts pour les hormones dites bio-identiques et classiques y sont présentés, alors que la majorité des guides de pratique clinique élaborent leurs recommandations en tenant compte de l'ensemble des données disponibles sur l'hormonothérapie combinée ou à base d'estrogènes seuls [1-3, 5, 277, 283, 289].

De plus, certaines pratiques sont peu documentées dans les guides de pratique clinique et ne font pas consensus parmi la communauté médicale, notamment l'utilisation du dosage des hormones sériques pour guider l'amorce ou le suivi de l'hormonothérapie. Une revue systématique de la littérature primaire a donc été effectuée à ce sujet. Celle-ci indique cependant que les données scientifiques sont insuffisantes pour déterminer la pertinence d'effectuer un dosage sérique de l'estradiol, de l'estrone ou de la progestérone (avant ou durant l'hormonothérapie systémique) pour améliorer la prise en charge des manifestations cliniques liées à la périménopause ou à la ménopause.

De nombreuses parties prenantes ont été consultées lors de ces travaux. Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou la perspective clinique nécessaire aux travaux était constitué de cliniciens et de chercheurs de différentes spécialités et expertises. Le comité de suivi, mandaté pour contribuer aux orientations initiales et à la détermination d'enjeux, a apprécié l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations élaborées puis il a collaboré à la diffusion des travaux. Ce comité était constitué de représentants d'organisations professionnelles québécoises. Enfin, le comité délibératif permanent en santé de l'INESSS a également été consulté afin de discuter des enjeux particuliers liés à ce projet, notamment en ce qui concerne la complexité de l'analyse des données scientifiques, les perspectives divergentes de différents groupes professionnels ainsi que les enjeux et défis liés à la diffusion de l'information et des outils proposés pour les différents publics cibles. Ce comité comprend 15 membres réguliers et il est composé de scientifiques, de cliniciens, d'éthiciens, de gestionnaires et de citoyens.

Plus d'une centaine de professionnels de la santé de première ligne ont été consultés par le biais d'un questionnaire en ligne afin de recueillir leur perspective et leurs besoins relativement à la prescription de l'hormonothérapie. De plus, un groupe de discussion a été constitué afin d'approfondir les réponses au questionnaire et d'aborder, entre autres, les obstacles et les facilitateurs à la prescription de l'hormonothérapie. Toutes les régions administratives du Québec étaient représentées. Il est cependant important de mentionner que la majorité des professionnels de la santé de première ligne qui ont répondu au questionnaire ou participé aux travaux du groupe de discussion étaient favorables à l'hormonothérapie.

Près de 2 000 femmes qui vivent ou vivront une ménopause au cours des prochaines années ont été consultées par questionnaire. Cette consultation a permis de récolter de l'information sur les perceptions et connaissances de ces femmes à l'égard de la ménopause et de l'hormonothérapie ainsi que sur leurs besoins en termes d'information. En plus des données issues de la littérature scientifique, de la littérature grise et de la consultation de professionnels de la santé, l'information recensée lors de la consultation des femmes concernées par la ménopause a contribué au développement d'un feuillet d'information qui leur est destiné. Toutes les tranches d'âge entre 35 et 75 ans, toutes les régions administratives ainsi que les différents niveaux de scolarité étaient représentés. De plus, deux groupes de discussion qui incluaient des femmes qui vivent ou ont vécu une ménopause ont été mis sur pied.

Par ailleurs, la validation, par des lecteurs externes, des outils cliniques et du rapport a permis de vérifier en amont de sa publication sa clarté et son utilité, et d'identifier des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relativement aux recommandations. Dans le but de s'assurer que les outils cliniques découlant des travaux étaient clairs, utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels pratiquant en première ligne et appartenant à diverses régions du Québec ont aussi été consultés. De plus, afin de s'assurer de la qualité globale du feuillet d'information, de sa clarté et de la complétude de l'information présentée, une consultation de futures utilisatrices potentielles de différentes régions du Québec a été effectuée.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites doivent être mentionnées. Tout d'abord, plusieurs limites sont inhérentes aux données scientifiques disponibles. Mentionnons en premier lieu le manque de données probantes sur l'utilisation du dosage des hormones sériques pour guider l'amorce ou le suivi de l'hormonothérapie. En s'appuyant sur les données scientifiques disponibles et en tenant compte des incertitudes associées au dosage des hormones sériques, la consultation de diverses parties prenantes a permis de baliser davantage les situations dans lesquelles un dosage sérique des hormones pourrait être envisagé, selon l'expérience clinique des cliniciens consultés. D'autres pratiques, comme l'usage de la progestérone micronisée seule durant le stade précoce de la périménopause ou en combinaison avec les estrogènes chez les personnes hystérectomisées, n'ont pas été documentées dans la littérature recensée. Ainsi, les recommandations qui portent sur ces aspects reposent sur l'expérience clinique de certaines parties prenantes.

Les données issues de la revue systématique de la littérature primaire sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie s'appliquaient majoritairement aux femmes en postménopause, alors que peu d'études incluaient des femmes en périménopause. Les données disponibles selon les voies d'administration sur les molécules individuelles (17β -estradiol oral, 17β -estradiol transdermique) étaient peu nombreuses et le niveau de preuve qui en découle est généralement faible ou très faible.

Par ailleurs, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées.

Enfin, même si l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risques associés, et demeure incomplète à certains égards. Ainsi, les résultats issus du questionnaire destiné aux femmes qui vivent ou qui vivront une ménopause présentent un biais de représentation. En effet, les femmes qui ont répondu au questionnaire avaient majoritairement un intérêt pour l'hormonothérapie et y étaient favorables. Les données recueillies ne représentent donc pas l'ensemble des points de vue et expériences des femmes concernées au Québec.

Finalement, bien que la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie doive tenir compte de l'ensemble des options thérapeutiques disponibles (p. ex. les modifications des habitudes de vie, les techniques de réduction du stress, les contraceptifs hormonaux, les autres médicaments et les interventions locales comme les lubrifiants et les hydratants vaginaux), ces présents travaux font uniquement état de l'information et des recommandations à propos de l'hormonothérapie comme option de traitement pour soulager les symptômes de la ménopause.

ÉLÉMENTS ENTOURANT LES RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

C'est avec l'objectif de soutenir les professionnels de la santé de première ligne pour la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie qu'un outil clinique a été développé afin d'améliorer la santé, le bien-être et les soins offerts aux femmes. Cet outil présente de l'information et des recommandations sur l'évaluation, le statut ménopausique, les principales manifestations cliniques, le traitement par l'hormonothérapie et le suivi. Un outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie vient par ailleurs soutenir le professionnel de la santé dans sa discussion avec les femmes qui consultent. Sans se substituer au jugement clinique, cette information, couplée aux valeurs et aux préférences de la femme qui consulte, devraient contribuer à faciliter et à orienter le dialogue entre elle le professionnel de la santé.

L'accès à un outil clinique basé sur la littérature scientifique, les recommandations de pratiques cliniques ainsi que les perspectives des différentes parties prenantes devrait renforcer la confiance des professionnels de la santé dans l'exercice de leur champ d'activité respectif pour une pratique avisée et une utilisation judicieuse des ressources.

De plus, le feuillet d'information destiné aux femmes qui vivent ou vivront des symptômes liés à la ménopause permettra de transmettre et de rendre accessible une information critique vulgarisée sur la ménopause et l'usage de l'hormonothérapie, qui aidera la femme à faire un choix éclairé concernant la décision d'amorcer ou non l'hormonothérapie.

L'amélioration de la pratique dépendra notamment de la diffusion de l'outil clinique associé à ce rapport ainsi que de l'appropriation et de l'adhésion aux recommandations par les professionnels de la santé concernés.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ces travaux selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, des changements significatifs dans les critères de remboursement de l'hormonothérapie au régime public d'assurance médicaments et les besoins du réseau de la santé et des services sociaux au regard de travaux futurs relatifs à la prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause.

RÉFÉRENCES

1. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, and Fortier M. Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(10): 1188-1204.e1.
2. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, and Fritel X. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas* 2022; 163: 62-81.
3. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, El Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, Maki PM, Manson JE, Pinkerton JV, and Santoro NF. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29(7): 767-794.
4. Fondation Canadienne de la Ménopause, Ménopause et vie professionnelle au Canada, 2023.
5. Cobin RH and Goodman NF. American Association of of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on menopause-2017 update. *Endocr Pract* 2017; 23(7): 869-880.
6. Silvestri R, Arico I, Bonanni E, Bonsignore M, Caretto M, Caruso D, Di Perri MC, Galletta S, Lecca RM, Lombardi C, Maestri M, Miccoli M, Palagini L, Provini F, Puligheddu M, Savarese M, Spaggiari MC, and Simoncini T. Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders. *Maturitas* 2019; 129: 30-39.
7. Institut de la statistique du Québec. Estimations de la population selon l'âge et le genre, Québec, 1^{er} juillet 1971 à 2023. 2023 [cited 2024; Available from: https://statistique.quebec.ca/fr/document/population-et-structure-par-age-et-sexe-le-quebec/tableau/estimations-de-la-population-selon-lage-et-le-sexe-quebec#tri_pop=30.
8. INSPQ, Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels, D.d.I.v.s.e. qualité, Editor 2021, Institut national de santé publique du Québec: Québec.
9. Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, Bigby J, Dickersin K, Garner E, Gaudilliere J-P, Hineirosta C, Hubbard R, and Johnson PA. Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2005; 59(9): 740-748.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, Heart, Group EpRSR, Heart, and Group EpRSR. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama* 1998; 280(7): 605-613.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, and Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
12. Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288(3): 321-333.

13. Hersh AL, Stefanick ML, and Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291(1): 47-53.
14. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, and Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA* 2003; 289(24): 3241-2.
15. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, and Wallace RB. 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.
16. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Lane DS, and Wactawski-Wende J. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *American journal of epidemiology* 2009; 170(1): 12-23.
17. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, and Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017; 20(4): 348-355.
18. Christianson MS, Ducie JA, Altman K, Khafagy AM, and Shen W. Menopause education: needs assessment of American obstetrics and gynecology residents. *Menopause* 2013; 20(11): 1120-5.
19. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management, update 2019. 2019; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
20. MSSS, Cabinet du ministre de la Santé et des Services sociaux. Amélioration de l'accès dans le Régime général d'assurance médicaments à deux hormones bio-identiques pour traiter les symptômes de la ménopause. 2022 2022-05-25 2022-10-11]; Available from: <https://www.quebec.ca/nouvelles/actualites/details/amelioration-de-lacces-dans-le-regime-general-dassurance-medicaments-a-deux-hormones-bio-identiques-pour-traiter-les-symptomes-de-la-menopause-40626>.
21. Vaccaro CM, Capozzi A, Ettore G, Bernorio R, Cagnacci A, Gambacciani M, Coletta V, Maffei S, Nappi RE, Scambia G, Viora E, and Lello S. What women think about menopause: An Italian survey. *Maturitas* 2021; 147: 47-52.
22. Herbert D, Bell RJ, Young K, Brown H, Coles JY, and Davis SR. Australian women's understanding of menopause and its consequences: a qualitative study. *Climacteric* 2020; 23(6): 622-628.
23. Murtaza F, Shirreff L, Huang LN, Jacobson M, Jarcevic R, and Christakis MK. Quality and readability of online health information on menopausal hormone therapy in Canada: what are our patients reading? *Menopause* 2021; 29(1): 54-62.
24. Marlatt KL, Beyl RA, and Redman LM. A qualitative assessment of health behaviors and experiences during menopause: A cross-sectional, observational study. *Maturitas* 2018; 116: 36-42.
25. Mittal M, Panay N, Supramaniam PR, Savvas M, Cardozo L, and Hamoda H. A direct comparison of women's perceptions and acceptability of micronised progesterone and medroxyprogesterone acetate in combination with transdermal oestradiol in the management of young postmenopausal women, under 45 years of age. *Post Reprod Health* 2020; 26(4): 210-219.

26. Kinsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, and Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *The journal of sexual medicine* 2017; 14: 413-424.
27. Barber K and Charles A. Barriers to Accessing Effective Treatment and Support for Menopausal Symptoms: A Qualitative Study Capturing the Behaviours, Beliefs and Experiences of Key Stakeholders. *Patient Prefer Adherence* 2023; 17: 2971-2980.
28. Parish SJ, Nappi RE, and Kingsberg S. Perspectives on counseling patients about menopausal hormone therapy: strategies in a complex data environment. *Menopause* 2018; 25(8): 937-949.
29. Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, Larsen S, and Arce JC. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998; 1(3): 219-28.
30. Mizunuma H. Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. *Climacteric* 2011; 14(5): 581-9.
31. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, and Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10(2): 120-31.
32. Von Holst T and 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.
33. Kokcu A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, and 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.
34. Laan E, van Lunsen RH, and Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4(1): 28-41.
35. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, and Constantine G. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertility & Sterility* 2009; 92(3): 1025-1038.
36. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, Kaunitz AM, Constantine GD, Pickar JH, Graham S, Bernick B, and Mirkin S. A 17beta-Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology* 2018; 132(1): 161-170.
37. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, Drogos L, Banuvar S, Shulman LP, and Geller SE. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(6): 1167-77.
38. Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, and Skarinsky D. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2000; 182(1 Pt 1): 7-12.
39. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Racketa J, Shi H, Chines AA, and Mirkin S. 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* 2014; 23(1): 18-28.
40. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, and Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1998; 178(5): 1002-9.

41. Schurmann R, Holler T, and 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* 2004; 7(2): 189-96.
42. Schussler P, Kluge M, Yassouridis A, Dresler M, Held K, Zihl J, and Steiger A. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33(8): 1124-31.
43. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, and 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* 2006; 13(6): 917-25.
44. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, and Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertility & Sterility* 2001; 75(6): 1065-79.
45. Veerus P, Hovi SL, Sevon T, Hunter M, and Hemminki E. The effect of hormone therapy on women's quality of life in the first year of the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial. *BMC Research Notes* 2012; 5: 176.
46. Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, and Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Women's Health* 2008; 8: 5.
47. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, Meredith SK, Martin J, and Meade TW. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
48. Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Archives of gynecology* 1983; 234: 27-31.
49. De Aloysio D, Fabiani A, Mauloni M, and Bottiglioni F. Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1987; 9: 49-65.
50. Bonassi Machado R, Pompei LM, Nahas EAP, Nahas-Neto J, Costa-Paiva LD, Del Debbio SYO, Badalotti M, Wender MCO, and Cruz AM. Efficacy and safety of ultra-low-dose estradiol and norethisterone in postmenopausal Brazilian women. *Climacteric* 2023; 26(4): 401-407.
51. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B, Schenken R, and Johnson SR. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105(5 Pt 1): 1063-73.
52. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, Lane D, Ockene J, Woods NF, Yasmeen S, and Stefanick M. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010; 17(5): 946-54.
53. Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, Neal-Perry G, Pal L, Taylor HS, Wharton W, Naftolin F, Harman SM, and Miller VM. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2018; 25(2): 145-153.
54. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, and 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 & Gynaecology* 1998; 105(8): 904-11.
55. Benedek-Jaszmann L. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987; 9: 25-33.

56. Hudita D, Posea C, Ceausu I, and Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2003; 7(5): 117-25.
57. Bachmann G, Bobula J, and Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13(2): 132-40.
58. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, and Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69(13): 1322-30.
59. Nappi RE, Ferdeghini F, Sampaolo P, Vaccaro P, De Leonardis C, Albani F, Salonia A, and Polatti F. Clitoral circulation in postmenopausal women with sexual dysfunction: a pilot randomized study with hormone therapy. *Maturitas* 2006; 55(3): 288-95.
60. Nathorst-Boos J and Hammar M. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26(1): 15-20.
61. Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Du W, Hodis HN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Neal-Perry G, Santoro NF, and Harman SM. 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): 1471-1479.
62. Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, and Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001; 4(4): 314-9.
63. Ziaei S, Moghassemi M, and Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010; 13(2): 147-56.
64. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, de Osaba MaJMn, Casals E, Pons F, Balasch J, and Vanrell JA. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34(2): 161-168.
65. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boos J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, and Davis SR. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *Journal of Sexual Medicine* 2008; 5(3): 646-56.
66. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, and Wallace R. 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.
67. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, and Valanis BG. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(19): 1839-54.
68. Kagan R, Constantine G, Kaunitz AM, Bernick B, and Mirkin S. Improvement in sleep outcomes with a 17beta-estradiol-progesterone oral capsule (TX-001HR) for postmenopausal women. *Menopause* 2018; 26(6): 622-628.
69. Pinkerton JV, Pan K, Abraham L, Racketta J, Ryan KA, Chines AA, and Mirkin S. Sleep parameters and health-related quality of life with bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause* 2014; 21(3): 252-9.
70. Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, and Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 63(4): 329-35.

71. Lam PM, Cheung GW, Shek DT, Lee DT, Haines CJ, and Chung TK. A randomized, placebo-controlled, crossover study of tibolone (Livial) on menopause symptoms, psychological well-being, and dyadic relationship of postmenopausal Chinese women and their spouses. *Menopause* 2004; 11(4): 416-22.
72. Baksu A, Ayas B, Citak S, Kalan A, Baksu B, and Goker N. Efficacy of tibolone and transdermal estrogen therapy on psychological symptoms in women following surgical menopause. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2005; 91(1): 58-62.
73. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, and Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy & Psychosomatics* 1998; 67(4-5): 259-65.
74. Demetrio FN, Renno J, Jr., Gianfaldoni A, Goncalves M, Halbe HW, Filho AH, and Gorenstein C. 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.
75. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, Brinton EA, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Neal-Perry G, Santoro NF, Taylor HS, Black DM, Budoff MJ, Hodis HN, Naftolin F, Harman SM, and Asthana S. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Medicine / Public Library of Science* 2015; 12(6): e1001833; discussion e1001833.
76. Karsidag C, Karageyim Karsidag AY, Esim Buyukbayrak E, Kars B, Pirimoglu M, Unal O, and Turan C. Comparison of effects of two different hormone therapies on mood in symptomatic postmenopausal women. *Noropsikiyatri Arsivi* 2012; 49(1): 39-43.
77. Yasemin Karageyim Karsidag A, Karsidag C, Buyukbayrak EE, Kars B, Pirimoglu M, Unal O, and Cem Turan M. Effects of tibolone on depressive and anxiety symptoms in symptomatic postmenopausal women. *Dusunen Adam* 2012; 25(2): 135-139.
78. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, and Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiology of aging* 2006; 27(1): 141-149.
79. Baksu B, Baksu A, Goker N, and 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.
80. Marinho RM, Soares JM, Jr., Santiago RC, Maganhin CC, Machado F, de Miranda Cota AM, and Baracat EC. Effects of estradiol on the cognitive function of postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 60(3-4): 230-4.
81. Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irjala K, and Erkkola R. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 91(3): 459-66.
82. Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, and Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(4): 309-15.
83. Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, and Gurgan T. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertility and sterility* 2001; 75(4): 737-743.

84. Scali J, Ryan J, Carriere I, Dartigues JF, Tavernier B, Ritchie K, and Ancelin ML. A prospective study of hormone therapy and depression in community-dwelling elderly women: the Three City Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71(12): 1673-9.
85. Whooley MA, Grady D, Cauley JA, and Group DfSoOFR. Postmenopausal estrogen therapy and depressive symptoms in older women. *Journal of general internal medicine* 2000; 15: 535-541.
86. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM, Menegocci JC, Morais KM, Tomaz G, and Wehba S. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002; 5(1): 60-9.
87. Black DR, Minkin MJ, Graham S, Bernick B, and Mirkin S. Effects of combined 17beta-estradiol and progesterone on weight and blood pressure in postmenopausal women of the REPLENISH trial. *Menopause* 2020; 28(1): 32-39.
88. Boyanov MA and Shinkov AD. Effects of tibolone on body composition in postmenopausal women: a 1-year follow up study. *Maturitas* 2005; 51(4): 363-9.
89. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, and Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2001; 185(5): 1180-5.
90. Khoo SK, Coglán MJ, Wright GR, DeVoss KN, and Battistutta D. Hormone therapy in women in the menopause transition. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of effects on body weight, blood pressure, lipoprotein levels, antithrombin III activity, and the endometrium. *Medical Journal of Australia* 1998; 168(5): 216-20.
91. Odabasi AR, Yuksel H, Kafkas S, Demircan S, Karul A, Kozaci D, Koseoglu K, and Onur E. Effects of tibolone on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels, and anthropometric indices: a 6-month, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Advances in Therapy* 2006; 23(6): 926-37.
92. Prior JC, Elliott TG, Norman E, Stajic V, and Hitchcock CL. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2014; 9(1): e84698.
93. Thorneycroft IH, Lindsay R, and Pickar JH. Body composition during treatment with conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate: analysis of the women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 197(2): e1-137.
94. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, Koseoglu K, Kizilkaya K, and Onur E. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat composition. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(2): 99-104.
95. Ziaei S, Moaya M, and Faghihzadeh S. Comparative effects of continuous combined hormone therapy and tibolone on body composition in postmenopausal women. *Climacteric* 2010; 13(3): 249-53.
96. Bhattacharya SM and Jha A. Effects of transdermal estradiol gel and oral tibolone on health-related quality of life after surgical menopause. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2010; 110(3): 213-6.
97. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, and Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49(3): 459-68.
98. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, and Howard BV. Effect of oestrogen plus progestin on the

- incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47(7): 1175-1187.
99. Skouby SO, Sidelmann JJ, Nilas L, Gram J, and Jespersen J. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors. *Climacteric* 2008; 11(6): 489-97.
 100. Delibasi T, Berker D, Aydin Y, Pinar T, and Ozbek M. Effects of combined female sex hormone replacement therapy on body fat percentage and distribution. *Advances in Therapy* 2006; 23(2): 263-73.
 101. Ebong IA, Watson KE, Hairston KG, Carnethon MR, Ouyang P, Szklo M, and Bertoni AG. Body fat distribution, menopausal hormone therapy and incident type 2 diabetes in postmenopausal women of the MESA study. *Maturitas* 2016; 91: 147-52.
 102. Rossi R, Origliani G, and Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 645-9.
 103. Yuk JS and Kim JM. Menopausal hormone therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus: Health Insurance Database in South Korea-based retrospective cohort study. *Menopause* 2023; 14: 14.
 104. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Rosner BA, Stampfer MJ, Hu FB, Willett WC, and Manson JE. Hormone Therapy Use and Risk of Chronic Disease in the Nurses' Health Study: A Comparative Analysis With the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2017; 186(6): 696-708.
 105. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Balkau B, and Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009; 52(10): 2092-100.
 106. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, and Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas* 2006; 55(2): 162-73.
 107. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, DeStavola BL, Rose S, Dowell A, Wilkes HC, Darbyshire JH, and Meade TW. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335(7613): 239.
 108. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, and Manson JE. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *Jama* 2008; 299(9): 1036-1045.
 109. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, Margolis KL, Stefanick ML, Brzyski R, Curb JD, Howard BV, Lewis CE, and Wactawski-Wende J. Health Risks and Benefits after Stopping the Women's Health Initiative Trial of Conjugated Equine Estrogens in Postmenopausal Women with Prior Hysterectomy *JAMA* 2011; 305(13): 1305-1314.
 110. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, and Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291(18): 2212-20.
 111. Su IH, Chen YC, Hwang WT, Liu Z, Su TP, Chen TJ, Barnhart KT, and Yang YX. Risks and benefits of menopausal hormone therapy in postmenopausal Chinese women. *Menopause* 2012; 19(8): 931-41.
 112. Kim H, Kang MJ, Baek JK, Lee JK, Choi EA, Yun BH, Kim EH, and Seo SK. Relationship between menopausal hormone therapy and incidence of fractures in postmenopausal women. *Climacteric* 2024; 27(2): 165-170.

113. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, Persson I, and Ljunghall S. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *BMJ* 1998; 316(7148): 1858-63.
114. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, and Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168(8): 861-6.
115. Kim JE, Choi J, Park J, Shin A, Choi NK, and Choi JY. Effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases and type 2 diabetes in middle-aged postmenopausal women: analysis of the Korea National Health Insurance Service Database. *Menopause* 2021; 28(11): 1225-1232.
116. Lokkegaard E, Nielsen LH, and Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke* 2017; 48(8): 2266-2269.
117. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M, Anderson G, Barad D, Curb JD, Kotchen J, and Kuller L. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *American journal of epidemiology* 2005; 162(5): 404-414.
118. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M, Anderson GL, Barad D, Curb JD, Kotchen J, and Kuller L. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *American journal of epidemiology* 2006; 163(7): 589-599.
119. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, and Suissa S. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 2008; 61(4): 305-9.
120. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, and Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.
121. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G, and Janzon L. Risk of stroke and hormone replacement therapy. A prospective cohort study. *Maturitas* 2006; 54(1): 11-8.
122. Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, Gutierrez L, Bjerrum L, and Garcia Rodriguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006; 13(5): 730-6.
123. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, and Scarabin PY. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke* 2016; 47(7): 1734-41.
124. Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Larson EB, and Heckbert SR. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166(4): 399-404.
125. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP, Jr., and Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998; 29(1): 23-8.
126. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, Harrington LB, van Hylckama Vlieg A, Floyd JS, Hwang M, Bis JC, McKnight B, Rice KM, Lumley T, Rosendaal FR, Heckbert SR, and Psaty BM. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Internal Medicine* 2014; 174(1): 25-31.
127. Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, and Lidegaard Ø. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *European heart journal* 2008; 29(21): 2660-2668.

128. de Vries CS, Bromley SE, and Farmer RD. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas* 2006; 53(3): 343-50.
129. Rosenberg L, Palmer JR, and Shapiro S. A case-control study of myocardial infarction in relation to use of estrogen supplements. *American Journal of Epidemiology* 1993; 137(1): 54-63.
130. Sidney S, Petitti DB, and Quesenberry CP, Jr. Myocardial infarction and the use of estrogen and estrogen-progestogen in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(7): 501-8.
131. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, and Wactawski-Wende J. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017; 318(10): 927-938.
132. Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, Overvad K, Lidegaard O, Kroman N, and Tjonneland A. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2019; 126(1): 55-63.
133. Pentti K, Honkanen R, Tuppurainen MT, Sandini L, Kroger H, and Saarikoski S. Hormone replacement therapy and mortality in 52- to 70-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154(1): 101-7.
134. Simin J, Khodir H, Fornes R, Tamimi RM, and Brusselaers N. Association between menopausal hormone therapy use and mortality risk: a Swedish population-based matched cohort study. *Acta Oncologica* 2022; 61(5): 632-640.
135. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, and Larson JC. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293(3): 330-9.
136. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, and Reeves G. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386.
137. Nordenvall C, Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Orsini N, and Wolk A. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014; 49(1): 109-13.
138. Racine A, Bijon A, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, and Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2013; 185(7): 555-61.
139. Grodstein F, Colditz GA, and Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstetrics and gynecology* 1994; 83(1): 5-11.
140. Yuk JS and Park JY. Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study. *PLoS One* 2023; 18(12): e0294356.
141. Simonsen MH, Erichsen R, Froslev T, Rungby J, and Sorensen HT. Postmenopausal estrogen therapy and risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *Drug Safety* 2013; 36(12): 1189-97.
142. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, Bloch MJ, Cyr MG, Gass M, Lepine L, Rodabough RJ, Sidney S, Uwaifo GI, and Rosendaal FR. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166(7): 772-80.

143. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, Floyd JS, Harrington LB, Korpak AM, and Smith NL. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. *Menopause* 2021; 28(10): 1125-1129.
144. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olie V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, and Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2010; 30(2): 340-5.
145. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, and 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* 2011; 18(10): 1052-1059.
146. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, and Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2012; 10(11): 2277-86.
147. Panay N, Nappi RE, Stute P, Palacios S, Paszkowski T, Kagan R, Archer DF, Héroux J, and Boolell M. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas* 2023; 172: 23-31.
148. Bergendal A, Kieler H, Sundstrom A, Hirschberg AL, and 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* 2016; 23(6): 593-9.
149. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, and Scarabin PY. 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.
150. Lee CH, Cheng CL, Kao Yang YH, and Lin LJ. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women in Taiwan - a 10-year nationwide population-based study. *Circulation Journal* 2015; 79(5): 1107-14.
151. Renoux C, Dell'Aniello S, and Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2010; 8(5): 979-86.
152. Renoux C, Dell'Aniello S, Brenner B, and Suissa S. Bias from depletion of susceptibles: the example of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2017; 26(5): 554-560.
153. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, and 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 & Haemostasis* 2013; 11(1): 124-31.
154. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, Larson EB, Rosendaal FR, and Psaty BM. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13): 1581-7.
155. Vinogradova Y, Coupland C, and Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810.
156. Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, and Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for

- venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *American journal of epidemiology* 1998; 147(4): 387-390.
157. Weller SC, Davis JW, Porterfield L, Chen L, and Wilkinson G. Hormone exposure and venous thromboembolism in commercially insured women aged 50 to 64 years. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; 7(3): 100135.
 158. Botteri E, Stoer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, de Lange T, Bagnardi V, Ursin G, and Weiderpass E. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ Open* 2017; 7(11): e017639.
 159. Brandstedt J, Wangefjord S, Nodin B, Eberhard J, Jirstrom K, and Manjer J. Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC Cancer* 2014; 14: 371.
 160. Johnson JR, Lacey JV, Jr., Lazovich D, Geller MA, Schairer C, Schatzkin A, and Flood A. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18(1): 196-203.
 161. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, and Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *European Journal of Epidemiology* 2012; 27(6): 439-52.
 162. Nam JH, Jang SI, Park HS, Kim JH, Lee JK, Lim YJ, Koh MS, Lee JH, Park S, Nam CM, and Park EC. The effect of menopausal hormone therapy on gastrointestinal cancer risk and mortality in South Korea: a population-based cohort study. *BMC Gastroenterology* 2021; 21(1): 440.
 163. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA, Wactawski-Wende J, Hubbell FA, Stefanick ML, and Chlebowski RT. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18(5): 1531-7.
 164. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Sanjoaquin MA, Bakken K, Berrino F, Fournier A, Lund E, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Byrnes G, Chajes V, Rinaldi S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Koumantaki Y, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bas Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJ, van Gils CH, Peeters PH, Rodriguez L, Gonzalez CA, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Rodwell SA, Norat T, Romaguera D, and Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer* 2011; 128(8): 1881-9.
 165. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, McCullough ML, Teras LR, Thun MJ, and Gapstur SM. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2009; 18(11): 2835-2841.
 166. Amitay EL, Carr PR, Jansen L, Alwers E, Roth W, Herpel E, Kloor M, Blaker H, Chang-Claude J, Brenner H, and Hoffmeister M. Postmenopausal hormone replacement therapy and colorectal cancer risk by molecular subtypes and pathways. *International Journal of Cancer* 2020; 147(4): 1018-1026.
 167. Hoffmeister M, Raum E, Krtischil A, Chang-Claude J, and Brenner H. No evidence for variation in colorectal cancer risk associated with different types of postmenopausal hormone therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2009; 86(4): 416-24.
 168. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, and Gruber SB. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(27): 4542-7.

169. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Roddam A, and Beral V. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta - analysis. *International journal of cancer* 2012; 130(10): 2387-2396.
170. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, Morimoto LM, Doria-Rose VP, Templeton A, Thibodeau SN, and Potter JD. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer research* 2007; 67(15): 7534-7539.
171. Campbell PT, Newcomb P, Gallinger S, Cotterchio M, and McLaughlin JR. Exogenous hormones and colorectal cancer risk in Canada: associations stratified by clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Causes & Control* 2007; 18: 723-733.
172. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, Thomson CA, Howard BV, Wactawski-Wende J, Chen C, Rohan TE, Simon MS, Reed SD, and Manson JE. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2016; 108(3).
173. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, Bakken K, Gavrilyuk O, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Fournier A, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N, Sacerdote C, Krogh V, Bendinelli B, Tumino R, Panico S, Bergmann M, Schuetze M, van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, van Gils CH, Amiano P, Barricarte A, Chirlaque MD, Molina-Montes ME, Redondo ML, Duell EJ, Khaw KT, Wareham N, Rinaldi S, Fedirko V, Mouw T, Michaud DS, and Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology* 2010; 172(12): 1394-403.
174. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, and Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *International Journal of Cancer* 2004; 112(1): 130-4.
175. Beral V, Bull D, and Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365(9470): 1543-51.
176. Epstein E, Lindqvist PG, and Olsson H. A population-based cohort study on the use of hormone treatment and endometrial cancer in southern Sweden. *International Journal of Cancer* 2009; 125(2): 421-5.
177. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, and Chabbert-Buffet N. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *American Journal of Epidemiology* 2014; 180(5): 508-17.
178. Lacey JV, Jr., Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, and Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14(7): 1724-31.
179. Liang Y, Jiao H, Qu L, and Liu H. Association Between Hormone Replacement Therapy and Development of Endometrial Cancer: Results From a Prospective US Cohort Study. *Frontiers in Medicine* 2022; 8 (no pagination).
180. Lokkegaard ECL and Morch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *International Journal of Cancer* 2018; 142(12): 2435-2440.
181. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck AR, Park Y, and Brinton LA. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? *International Journal of Cancer* 2013; 132(2): 417-26.

182. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergström R, and Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen–progestin replacement. *Cancer Causes & Control* 1999; 10: 253-260.
183. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, and De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004. *International journal of cancer* 2010; 126(1): 208-216.
184. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg LA, Hatch EE, Adams-Campbell LL, and Wise LA. Exogenous hormone use and endometrial cancer in US Black Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2018; 27(5): 558-565.
185. Yuk JS. Endometrial cancer risk with menopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(2): 502-513.
186. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, and Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *International Journal of Cancer* 2011; 128(7): 1644-51.
187. Jain MG, Rohan TE, and Howe GR. Hormone replacement therapy and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000; 53(4): 385-391.
188. Newcomb PA and Trentham-Dietz A. Patterns of postmenopausal progestin use with estrogen in relation to endometrial cancer (United States). *Cancer Causes & Control* 2003; 14(2): 195-201.
189. Reed SD, Voigt LF, Beresford SA, Hill DA, Doherty JA, and Weiss NS. Dose of progestin in postmenopausal-combined hormone therapy and risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004; 191(4): 1146-51.
190. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, DeMichele A, Rubin SC, Berlin M, Troxel AB, and Rebbeck TR. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *American Journal of Epidemiology* 2006; 164(8): 775-86.
191. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, Correia N, and Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(13): 1131-1137.
192. Schneider C, Jick SS, and Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009; 12(6): 514-24.
193. de Vries CS, Bromley SE, Thomas H, and Farmer RD. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case-control study in the UK. *Drug Safety* 2005; 28: 241-249.
194. Brinton LA and Hoover RN. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. *Obstetrics & Gynecology* 1993; 81(2): 265-271.
195. Amankwah EK, Friedenreich CM, Magliocco AM, Brant R, Speidel T, Rahman W, and Cook LS. Hormonal and reproductive risk factors for sporadic microsatellite stable and unstable endometrial tumors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2013; 22(7): 1325-1331.
196. Beral V, Bull D, Green J, and Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369(9574): 1703-10.
197. Fournier A, Cairat M, Severi G, Gunter MJ, Rinaldi S, and Dossus L. Use of menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in a French cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 2023; 21: 21.
198. Lacey JV, Jr., Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, and Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288(3): 334-41.

199. Simin J, Tamimi RM, Callens S, Engstrand L, and Brusselaers N. Menopausal hormone therapy treatment options and ovarian cancer risk: A Swedish prospective population-based matched-cohort study. *International Journal of Cancer* 2020; 147(1): 33-44.
200. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck A, Danforth KN, Park Y, and Brinton LA. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *British Journal of Cancer* 2012; 107(7): 1181-7.
201. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Fournier A, Dahm CC, Overvad K, Hansen L, Tjonneland A, Rinaldi S, Romieu I, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Lukanova A, Boeing H, Schutze M, Benetou V, Palli D, Berrino F, Galasso R, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Braem MG, Onland-Moret NC, Gram IT, Rodriguez L, Duell EJ, Sanchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Amiano P, Khaw KT, Wareham N, and Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes & Control* 2011; 22(8): 1075-84.
202. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, and Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302(3): 298-305.
203. Danforth K, Tworoger S, Hecht J, Rosner B, Colditz G, and Hankinson S. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *British journal of cancer* 2007; 96(1): 151-156.
204. Hildebrand JS, Gapstur SM, Feigelson HS, Teras LR, Thun MJ, and Patel AV. Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. *International journal of cancer* 2010; 127(12): 2928-2935.
205. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, and Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. *Cancer Causes & Control* 2017; 28: 385-391.
206. Yuk JS and Kim M. Effects of menopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study. *Menopause* 2023; 30(5): 490-496.
207. Koskela-Niska V, Pukkala E, Lyytinen H, Ylikorkala O, and Dyba T. Effect of various forms of postmenopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer--a population-based case control study from Finland. *International Journal of Cancer* 2013; 133(7): 1680-8.
208. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, and Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(7): 497-504.
209. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, and Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertility and sterility* 2004; 82(1): 186-195.
210. Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaert B, Halabi S, and Berchuck A. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 193(1): 76-82.
211. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, Berga SL, and Ness RB. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2002; 86(2): 118-123.
212. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Kober L, and Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
213. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, Aggerwal A, David Curb J, Hendrix SL, Allan Hubbell F, Khandekar J, Lane DS, Lasser N, Lopez AM, Potter J, and Ritenbaugh C. Prior hormone therapy and breast cancer

- risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55(2): 103-15.
214. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, and Prentice RL. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 324(4): 369-380.
 215. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, Jo O'Sullivan M, Rossouw JE, and Anderson GL. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 2008; 167(10): 1207-16.
 216. de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, and Kuttenn F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5(4): 332-40.
 217. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, and Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Research & Treatment* 2014; 145(2): 535-43.
 218. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, and Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(31): 5138-43.
 219. Fournier A, Berrino F, and Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research & Treatment* 2008; 107(1): 103-11.
 220. Saxena T, Lee E, Henderson KD, Clarke CA, West D, Marshall SF, Deapen D, Bernstein L, and Ursin G. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2010; 19(9): 2366-78.
 221. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, and Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control* 1994; 5(6): 491-500.
 222. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, and Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485-91.
 223. Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, Choi L, Chlebowski R, Crandall CJ, Liu S, Lane D, Prentice R, and Manson JE. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause* 2018; 25(9): 985-991.
 224. Suhrke P and Zahl PH. Breast cancer incidence and menopausal hormone therapy in Norway from 2004 to 2009: a register-based cohort study. *Cancer Medicine* 2015; 4(8): 1303-8.
 225. Wang SM, Pfeiffer RM, Gierach GL, and Falk RT. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. *Breast Cancer Research* 2020; 22(1): 129.
 226. Zhang SM, Manson JE, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, and Lee IM. Use of oral conjugated estrogen alone and risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 2007; 165(5): 524-9.

227. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, Rosner B, Adami H-O, and Lagergren J. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Annals of Oncology* 2018; 29(8): 1771-1776.
228. Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen A, Friis S, Sørensen H, Pedersen L, McLaughlin J, and Olsen J. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *British journal of cancer* 2005; 92(7): 1293-1297.
229. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DS, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, and Taplin SH. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *Journal of clinical oncology* 2003; 21(23): 4314-4321.
230. Yuk JS, Kim T, Cho H, and Gwak G. Breast cancer risk association with postmenopausal hormone therapy: Health Insurance Database in South Korea-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2024; 190(1): 1-11.
231. Inayama Y, Mizuno K, Yamaguchi K, Hamanishi J, Takeuchi M, Egawa M, Mandai M, and Kawakami K. Hormone replacement therapy and cancer risks in perimenopausal women: A retrospective cohort study using a Japanese claims database. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(7): 1805-1814.
232. Amadou A, Fabre A, Torres-Mejia G, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, McKenzie F, Biessy C, Hainaut P, and Romieu I. Hormonal therapy and risk of breast cancer in mexican women. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2013; 8(11): e79695.
233. Baek JK, Kim HI, Kang MJ, Seon KE, Kim EH, and Seo SK. Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea. *Climacteric* 2022; 25(5): 516-522.
234. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, and White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287(6): 734-41.
235. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, and Chang-Claude J. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *International Journal of Cancer* 2008; 123(4): 933-41.
236. Henrich JB, Kornguth PJ, Viscoli CM, and Horwitz RI. Postmenopausal estrogen use and invasive versus in situ breast cancer risk. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(12): 1277-83.
237. Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA, and Jick H. Postmenopausal estrogen-containing hormone therapy and the risk of breast cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2009; 113(1): 74-80.
238. Katuwal S, Tapanainen J, and Pukkala E. Multivariate analysis of independent roles of socioeconomic status, occupational physical activity, reproductive factors, and postmenopausal hormonal therapy in risk of breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2022; 193(2): 495-505.
239. Kirsh V and Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes & Control* 2002; 13(6): 583-90.
240. Kjartansdottir OJ, Sigurdardottir LG, Olafsdottir EJ, Jonasson JG, Ursin G, and Tryggvadottir L. Estrogen-progestin use and breast cancer characteristics in lean and overweight postmenopausal women. *Breast Cancer Research & Treatment* 2017; 163(2): 363-373.
241. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, and Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *International Journal of Cancer* 2010; 126(2): 483-9.
242. Lyytinen H, Dyba T, Pukkala E, and Ylikorkala O. Do the dose or route of administration of norethisterone acetate as a part of hormone therapy play a role in risk of breast

- cancer: National-wide case-control study from Finland. *International Journal of Cancer* 2010; 127(1): 185-189.
243. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, and Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *International Journal of Cancer* 1999; 81(3): 339-44.
 244. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, Willett WC, and Stampfer MJ. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2002; 11(7): 593-600.
 245. Newcomer LM, Newcomb PA, Potter JD, Yasui Y, Trentham-Dietz A, Storer BE, Longnecker MP, Baron JA, and Daling JR. Postmenopausal hormone therapy and risk of breast cancer by histologic type (United States). *Cancer Causes & Control* 2003; 14(3): 225-33.
 246. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, and Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008; 115(2): 169-75; discussion 175.
 247. Vinogradova Y, Coupland C, and Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020; 371: m3873.
 248. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, Norman SA, Bernstein L, Ursin G, Marchbanks PA, Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Doody DR, Wingo PA, McDonald JA, Malone KE, Folger SG, and Spirtas R. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk(1). *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(6): 1148-58.
 249. Persson I, Thurfjell E, Bergström R, and Holmberg L. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nested case - control study in a cohort of Swedish women attending mammography screening. *International journal of cancer* 1997; 72(5): 758-761.
 250. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang M-TC, Cushing-Haugen KL, and Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *Jama* 2003; 289(24): 3254-3263.
 251. Moorman PG, Kuwabara H, Millikan RC, and Newman B. Menopausal hormones and breast cancer in a biracial population. *American journal of public health* 2000; 90(6): 966.
 252. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394(10204): 1159-1168.
 253. Beral V, Peto R, Pirie K, and Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *Lancet* 2019; 394(10204): 1139.
 254. Norman SA, Weber AL, Localio AR, Marchbanks PA, Ursin G, Strom BL, Weiss LK, Burkman RT, Bernstein L, Deapen DM, Folger SG, Simon MS, and Nadel MR. Hormone therapy and fatal breast cancer. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2010; 19(5): 440-7.
 255. Pocobelli G, Newcomb PA, Li CI, Cook LS, Barlow WE, and Weiss NS. Fatal breast cancer risk in relation to use of unopposed estrogen and combined hormone therapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2014; 145(2): 439-447.
 256. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, and Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291(24): 2947-58.

257. Han M, Chang J, Choi S, Cho Y, Lee G, and Park SM. Association of tibolone and dementia risk: a cohort study using Korean claims data. *Gynecological Endocrinology* 2021; 37(6): 567-571.
258. Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, and Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions* 2021; 7(1): e12174.
259. Petitti DB, Crooks VC, Chiu V, Buckwalter JG, and Chui HC. Incidence of dementia in long-term hormone users. *American journal of epidemiology* 2008; 167(6): 692-700.
260. Yuk JS, Lee JS, and Park JH. Menopausal hormone therapy and risk of dementia: health insurance database in South Korea-based retrospective cohort study. *Front Aging Neurosci* 2023; 15: 1213481.
261. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, and Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2021; 374: n2182.
262. Pourhadi N, Morch LS, Holm EA, Torp-Pedersen C, and Meaidi A. Menopausal hormone therapy and dementia: nationwide, nested case-control study. *BMJ* 2023; 381: e072770.
263. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, Corcoran C, Tschanz J, Norton M, Munger R, Welsh-Bohmer K, and Zandi PP. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79(18): 1846-52.
264. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, and Mikkola TS. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* 2019; 364: l665.
265. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, and Drachman DA. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2001; 58(3): 435-40.
266. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Zhao S, Anderson GL, Rossouw JE, Wallace R, Banack H, Shadyab AH, Qi L, Snively BM, Gass M, and Manson JE. Dual-Outcome Intention-to-Treat Analyses in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Hormone Therapy Trials. *Am J Epidemiol* 2020; 189(9): 972-981.
267. Akter N, Kulinskaya E, Steel N, and Bakbergenuly I. The effect of hormone replacement therapy on the survival of UK women: a retrospective cohort study 1984-2017. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2022; 129(6): 994-1003.
268. ACOG. Treatment of Urogenital Symptoms in Individuals With a History of Estrogen-dependent Breast Cancer: Clinical Consensus. *Obstet Gynecol* 2021; 138(6): 950-960.
269. Inwald EC, Albring C, Baum E, Beckermann M, Buhling KJ, Emons G, Gudermann T, Hadji P, Imthurn B, Kiesel L, Klemperer D, Klose P, König K, Krüger S, Langhorst J, Leitzmann M, Ludolph A, Luftner D, Müller D, Neulen J, Nothacker M, Eckhard P, Prautzsch H, Regitz-Zagrosek V, Schaudig K, Schutz F, Schwenkhausen A, Strowitzki T, Stute P, Taute BM, Tempfer C, Arnim CV, Wildt L, Windler E, and Ortmann O. Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2021; 81(6): 612-636.
270. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llaneza P, Nieto V, Otero B, Sanchez-Mendez S, de Frutos VA, Andraca L, Barriga P, Benítez Z, Bombas T, Cancelo MJ, Cano A, Branco CC, Correa M, Doval JL, Fasero M, Fiol G, Garello NC, Genazzani AR, Gomez AI, Gomez MA, Gonzalez S, Goulis DG, Guinot M, Hernandez LR, Herrero S, Iglesias E, Jurado AR, Lete I, Lubian D, Martinez M, Nieto A, Nieto L, Palacios S, Pedreira M, Perez-Campos E, Pla MJ, Presa J, Quereda F, Ribes M,

- Romero P, Roca B, Sanchez-Capilla A, Sanchez-Borrego R, Santaballa A, Santamaria A, Simoncini T, Tinahones F, and Calaf J. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas* 2022; 166: 65-85.
271. Khan AA, Alrob HA, Ali DS, Dandurand K, Wolfman W, and Fortier M. Guideline No. 422g: Menopause and Osteoporosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2022; 44(5): 527-536.e5.
 272. Jacobson M, Mills K, Graves G, Wolfman W, and Fortier M. Guideline No. 422f: Menopause and Breast Cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(12): 1450-1456 e1.
 273. Johnston S, Bouchard C, Fortier M, and Wolfman W. Guideline No. 422b: Menopause and Genitourinary Health. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(11): 1301-1307 e1.
 274. Shea AK, Wolfman W, Fortier M, and Soares CN. Guideline No. 422c: Menopause: Mood, Sleep, and Cognition. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(11): 1316-1323 e1.
 275. Wolfman W, Krakowsky Y, and Fortier M. Guideline No. 422d: Menopause and Sexuality. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(11): 1334-1341.e1.
 276. Abramson BL, Black DR, Christakis MK, Fortier M, and Wolfman W. Guideline No. 422e: Menopause and Cardiovascular Disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(12): 1438-1443.e1.
 277. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Caughey AB, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, and Jaén CR. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama* 2022; 328(17): 1740-1746.
 278. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, Kaunitz AM, Krychman ML, Parish SJ, Partridge AH, Pinkerton JV, Rowen TS, Shapiro M, Simon JA, Goldfarb SB, and Kingsberg SA. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018; 25(6): 596-608.
 279. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, Bobo WV, Rubin LH, Koleva HK, Cohen LS, and Soares CN. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)* 2019; 28(2): 117-134.
 280. NAMS. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020; 27(9): 976-992.
 281. Hocke C, Diaz M, Bernard V, Frantz S, Lambert M, Mathieu C, and Grellety-Cherbero M. [Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021; 49(5): 394-413.
 282. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Hirschberg AL, and Kiesel L. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas* 2020; 135: 82-88.
 283. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, Erkkola R, Fistonc I, Gambacciani M, Geukes M, Hamoda H, Hartley C, Hirschberg AL, Meczekalski B, Mendoza N, Mueck A, Smetnik A, Stute P, van Trotsenburg M, and Rees M. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas* 2022; 163: 1-14.
 284. Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, Cano A, Bitzer J, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Linden Hirschberg A, Kiesel L, Lopes P, Pines A, Rees M, van Trotsenburg M, Zervas I, and Lambrinoudaki I. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas* 2020; 131: 91-101.

285. Cagnacci A, Gallo M, Gambacciani M, Lello S, Societa Italiana della M, and the Societa Italiana di Ginecologia della Terza E. Joint recommendations for the diagnosis and treatment of vulvo-vaginal atrophy in women in the peri- and post-menopausal phases from the Societa Italiana per la Menopausa (SIM) and the Societa Italiana della Terza Eta (SIGITE). *Minerva Ginecol* 2019; 71(5): 345-352.
286. Cagnacci A, Gambacciani M, Gallo M, Lello S, Executive Committee of the Italian Society of M, and of the Italian Society of Gynecology of the Third A. Recommendations on menopausal hormone replacement therapy. *Minerva Ginecologica* 2019; 71(6): 395-403.
287. Borrego RS, Coto PL, de Guevara NML, Delgado RC, Barriendos JF, Mainar LB, Lopez ARJ, Grau MM, Garcia-Ramos BO, Lopez DML, Martin PJC, Hidalgo MJC, Alsina JC, and Gil-Antunano SP. Aeem-sego position statement on menopausal hormone therapy. *Progresos de Obstetricia y Ginecologia* 2018; 61(3): 230-234.
288. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE, and American Association of Clinical E. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2011; 17 Suppl 6: 1-25.
289. Perez-Lopez FR, Phillips N, Vieira-Baptista P, Cohen-Sacher B, Fialho S, and Stockdale CK. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37(8): 746-752.
290. ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 556: Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4): 887-890.
291. ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 565: Hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2013; 121(6): 1407-1410.
292. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ, and Group SC. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(4): 1159-1168.
293. Pfizer Canada inc., Crème vaginale PremarinMD, M.D.P.C. inc., Editor 2018: Canada. p. 42.
294. Novo Nordisk Canada Inc., Vagifem® 10, 10 µg d'estradiol Comprimés vaginaux fournis dans un applicateur, N.N.C. Inc., Editor 2016: Canada. p. 36.
295. Pfizer Canada inc., ESTRING*(17β-estradiol), P.C. inc., Editor 2017: Canada. p. 42.
296. Searchlight Pharma Inc., ESTRAGYN® CRÈME VAGINALE, S.P. Inc., Editor 2016: Canada. p. 36.
297. Thérapeutique Knight inc., IMVEXXY, Inserts vaginaux à base d'estradiol, T.K. inc., Editor 2020: Canada. p. 40.
298. Acerus Pharmaceuticals Corporation, ESTRACE®, Comprimés d'estradiol-17β, A.P. Corporation, Editor 2022: Canada. p. 38.
299. Bayer Inc., ANGELIQ® Comprimé de drospirénone et de 17 β-estradiol, B. Inc., Editor 2016: Canada. p. 51.
300. Bayer Inc., CLIMARA® 25, 50, 75 : Système transdermique d'estradiol hémihydraté, B. Inc., Editor 2020: Canada. p. 53.
301. Novo Nordisk Canada Inc., Activelle® LD : 0,5 mg d'estradiol et 0,1 mg d'acétate de noréthindrone, N.N.C. Inc., Editor 2016: Canada. p. 45.
302. Novo Nordisk Canada Inc., Activelle®1 mg d'estradiol et 0,5 mg d'acétate de noréthindrone, N.N.C. Inc., Editor 2016: Canada. p. 54.

303. Novartis Pharma Canada inc., ESTRADOT MD, 25, 37,5, 50, 75, 100 : estradiol-17 β , Système thérapeutique transdermique, N.P.C. inc., Editor 2017: Canada. p. 47.
304. Novartis Pharma Canada inc., ESTALIS (acétate de noréthindrone et estradiol-17 β), N.P.C. inc., Editor 2017: Canada. p. 47.
305. Organon Canada Inc., ESTROGEL, Estradiol 17 β sous forme d'estradiol semi-hydraté, O.C. Inc., Editor 2021: Canada. p. 41.
306. Searchlight Pharma Inc., OESCLIM® Dispositif transdermique de 17 β -oestradiol, S.P. Inc., Editor 2015: Canada. p. 44.
307. Searchlight Pharma Inc., PREFESTA 17 β -estradiol and 17 β -estradiol and norgestimate, S.P. Inc., Editor 2017: Canada. p. 42.
308. Thérapeutique Knight inc., BIJUVA capsule d'estradiol et de progestérone, T.K. inc., Editor 2022: Canada. p. 44.
309. Lupin Pharma Canada Limited, INTRAROSA® (ovules vaginaux de prastérone). Monographie de produit., L.P.C. Limited, Editor 2021: Canada.
310. Wyeth Canada Pfizer Canada inc. I, ,, PREMARIN (comprimés d'oestrogènes conjugués à libération prolongée), P.C. inc., Editor 2014: Canada. p. 51.
311. Inc. OC, PROMETRIUM® Capsules de progestérone, O.C. Inc., Editor 2021: Canada. p. 35.
312. Pfizer Canada inc., PROVERA* (comprimés d'acétate de médroxyprogestérone, USP), P.C. inc., Editor 2014: Canada. p. 44.
313. Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, and 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* 2003; 10(1): 29-36.
314. Yang TS, Wang HL, Chen YJ, Chang SP, and Yuan CC. Effect of continuous administration of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate (Premelle) in postmenopausal women in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMSA* 2004; 67(7): 336-43.
315. Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, Wu MH, and Huang KE. Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous, combined HRT or tibolone. A comparison. *Journal of Reproductive Medicine* 2003; 48(5): 375-80.
316. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan SM, Christau S, and Helmond F. 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 & Gynaecology* 2002; 109(8): 886-93.
317. Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, and Senturk ML. The effect of tibolone versus 17 β -estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007; 56(1): 61-8.
318. BioSyent Pharma Inc., TIBELLA® comprimés de tibolone, B.P. Inc., Editor 2022: Canada. p. 45.
319. Duchesnay Inc., Monographie d'OSPHENA (comprimés d'ospémifène), D. Inc., Editor 2021: Canada. p. 38.
320. Erfa Canada Inc., NORLUTATE® (Norethindrone Acetate Tablets, USP), E.C. Inc., Editor 2010: Canada. p. 31.
321. Pfizer Canada inc., DUAVIVE (comprimés à libération modifiée d'estrogènes conjugués et de bazédoxifène), P.C. inc., Editor 2019: Canada. p. 52.
322. El Khoudary SR, McClure CK, VoPham T, Karvonen-Gutierrez CA, Sternfeld B, Cauley JA, Khalil N, and Sutton-Tyrrell K. Longitudinal assessment of the menopausal transition, endogenous sex hormones, and perception of physical functioning: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(8): 1011-7.

323. Freeman EW, Sammel MD, and Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014; 21(9): 924-32.
324. Avis NE, Crawford S, Stellato R, and Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 4(3): 243-9.
325. Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, McCleary CA, Brown WS, Smith CA, Rizzo AA, Murdock GA, and Buckwalter JG. Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology* 2000; 54(3): 599-603.
326. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Freeman EW, Sammel MD, and Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* (10723714) 2009; 16(4): 728-734.
327. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, and Sheng L. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstetrics & Gynecology* 2007; 110(2 Pt 1): 230-40.
328. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, and Hollander L. Hormones and Menopausal Status as Predictors of Depression in Women in Transition to Menopause. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61(1): 62-70.
329. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, and Sowers MR. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women [corrected] [published erratum appears in *SLEEP* 2008 Sep 1;31(9):1200]. *Sleep* 2008; 31(7): 979-990.
330. Randolph Jr JF, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, Brockwell SE, and Matthews KA. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(11): 6106-6112.
331. Ryan J, Burger HG, Szoek C, Leher P, Ancelin ML, Henderson VW, and Dennerstein L. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(3): 509-17.
332. Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, Lasley B, Sowers M, Johnston J, Mackey R, and Matthews K. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171(11): 1203-1213.
333. Wildman RP, Tepper PG, Crawford S, Finkelstein JS, Sutton-Tyrrell K, Thurston RC, Santoro N, Sternfeld B, and Greendale GA. Do changes in sex steroid hormones precede or follow increases in body weight during the menopause transition? Results from the study of women's health across the nation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(9): E1695-E1704.
334. Ensrud KE, Larson JC, Guthrie KA, Crandall CJ, LaCroix AZ, Reed SD, Bhasin S, Mitchell CM, and Joffe H. Changes in serum endogenous estrogen concentrations are mediators of the effect of low-dose oral estradiol on vasomotor symptoms. *Menopause* 2022; 29(9): 1014-1020.
335. Kling JM, Dowling NM, Bimonte-Nelson H, Gleason CE, Kantarci K, Stonnington CM, Harman SM, Naftolin F, Pal L, Cedars M, Manson JE, James TT, Brinton EA, and Miller VM. Associations between pituitary-ovarian hormones and cognition in recently menopausal women independent of type of hormone therapy. *Maturitas* 2023; 167: 113-122.
336. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder E, Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J,

- Tricco AC, Welch VA, Whiting P, and D M. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews* 2021; 10(1): 1-11.
337. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L, and Consortium ANS. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182(18): E839-42.
 338. Zomahoun HTV and Hong QN, Lignes directrices de revues rapides, INESSS, Editor 2023, INESSS: Québec. p. 40.
 339. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernan MA, Hopewell S, Hrobjartsson A, Junqueira DR, Juni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, and Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: I4898.
 340. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hrobjartsson A, Kirkham J, Juni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schunemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, and Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
 341. Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, Lemeris C, Akl A, Arroyave W, Bateson T, Berkman N, Demers P, Forastiere F, Glenn B, Hróbjartsson A, Kirrane E, LaKind J, Luben T, Lunn R, McAleenan A, McGuinness L, Meerpohl J, Mehta S, Nachman R, Obbagy J, O'Connor A, Radke E, Savović J, Schubauer-Berigan M, Schwingl P, Schunemann H, Shea B, Steenland K, Stewart T, Straif K, Tilling K, Verbeek V, Vermeulen R, Viswanathan M, Zahm S, and J S. Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). 2022 1 June 2022 [cited 2022 22 09 2022]; Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>.
 342. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, and Rothstein HR, Introduction to MetaAnalysis2009: John Wiley & Sons, Ltd.
 343. Cheung MW. Comparison of methods for constructing confidence intervals of standardized indirect effects. *Behav Res Methods* 2009; 41(2): 425-38.
 344. Cheung MW. Synthesizing Indirect Effects in Mediation Models With Meta-Analytic Methods. *Alcohol Alcohol* 2022; 57(1): 5-15.
 345. DerSimonian R and Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials* 2015; 45(Pt A): 139-45.
 346. Higgins JP and Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21(11): 1539-58.
 347. Shrier I, Boivin JF, Steele RJ, Platt RW, Furlan A, Kakuma R, Brophy J, and Rossignol M. Should meta-analyses of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am J Epidemiol* 2007; 166(10): 1203-9.
 348. Assink MW, C. J. M. Fitting three-level meta-analytic models in R: A step-by-step tutorial. *The Quantitative Methods for Psychology* 2016; 12(3): 154-174.
 349. Cheung MW. Modeling dependent effect sizes with three-level meta-analyses: a structural equation modeling approach. *Psychol Methods* 2014; 19(2): 211-29.
 350. Van den Noortgate W, Lopez-Lopez JA, Marin-Martinez F, and Sanchez-Meca J. Three-level meta-analysis of dependent effect sizes. *Behav Res Methods* 2013; 45(2): 576-94.

351. Murad MH, Wang Z, Zhu Y, Saadi S, Chu H, and Lin L. Methods for deriving risk difference (absolute risk reduction) from a meta-analysis. *BMJ* 2023; 381: e073141.
352. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, and G.H. G, Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). 2023.
353. GRADE working group. From evidence to recommendations – transparent and sensible. 2022 [cited 2022 September 20, 2022]; Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
354. Fortin M, Côté J, and Fillion F, *Fondements et étapes du processus de recherche* 2006, Montréal: Chenelière Éducation. 485.
355. Nowell L, Norris J, White D, and Moules N. Thematic Analysis: Striving to Meet the Trustworthiness Criteria. *International Journal of Qualitative Methods* 2017; 16: 1-13.
356. Dabbs ADV, Myers BA, Mc Curry KR, Dunbar-Jacob J, Hawkins RP, Begey A, and Dew MA. User-centered design and interactive health technologies for patients. *Computers, informatics, nursing: CIN* 2009; 27(3): 175.
357. Garvelink MM, Emond J, Menear M, Brière N, Freitas A, Boland L, Perez MMB, Blair L, Stacey D, and Légaré F. Development of a decision guide to support the elderly in decision making about location of care: an iterative, user-centered design. *Research Involvement and Engagement* 2016; 2(1): 1-16.
358. Lee SH. Usability testing for developing effective interactive multimedia software: Concepts, dimensions, and procedures. *Journal of Educational Technology & Society* 1999; 2(2).

ANNEXE A

Méthodologie

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE L'INFORMATION ET DES RECOMMANDATIONS CLINIQUES ISSUES DE LA LITTÉRATURE

Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents présentant de l'information ou des recommandations cliniques a été effectuée pour répondre aux questions d'évaluation concernant les aspects à examiner dans l'évaluation de la femme qui consulte pour des manifestations cliniques qui pourraient être liées à la périménopause ou à la postménopause ainsi que les modalités de meilleures pratiques pour l'amorce de l'hormonothérapie (questions 4 et 5).

Sources de données et stratégies de repérage de la littérature

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews ont été interrogées. La recherche documentaire, restreinte aux documents publiés entre janvier 2017 et février 2024, visait les synthèses de l'information clinique récente et les recommandations les plus actuelles. Les principaux concepts ci-après ont été employés et combinés pour la recherche d'information : « ménopause », « ménopause transition », « postménopause », « late reproductive stage » et « hormone replacement therapy ». La stratégie de repérage d'information scientifique est disponible à l'annexe A du document *Annexes complémentaires 1*.

Les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels associés au thème des travaux ont été consultés. Les documents des pays inclus dans l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ont été examinés. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé afin de répertorier des documents qui n'auraient pas été indexés dans les bases de données interrogées. Les références bibliographiques des publications retenues ont été vérifiées pour répertorier des documents pertinents additionnels. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues.

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a élaboré, en collaboration avec les professionnels scientifiques responsables, la stratégie de repérage dans les sources de données susmentionnées. Ce processus a été itératif afin d'optimiser la recherche documentaire. La recherche de la littérature a été documentée par le conseiller en

information scientifique. Le choix de la méthodologie à employer selon la question d'évaluation a été guidé par *l'algorithme d'aide à la décision méthodologique visant un choix rapide et judicieux des meilleures données probantes*, illustré à la figure B-2 du document *Annexes complémentaires 1*.

Critères et processus de sélection des documents

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (tableau A-1). Les deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de citations pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des études. La sélection a ensuite été réalisée par lecture des titres et résumés puis des textes intégraux. En cas de divergence d'opinions, l'avis d'une troisième personne a été demandé. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons de l'exclusion de documents sont inscrites dans un tableau, et un diagramme de flux selon le modèle PRISMA illustre le processus de sélection des documents [336]. Cette information est présentée dans le tableau C-2 et la figure B-1, respectivement, du document *Annexes complémentaires 1*.

Tableau A-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents qui présentent de l'information et des recommandations cliniques (questions 4 et 5)

ÉLÉMENTS	CRITÈRES D'INCLUSION
POPULATION	Toutes les femmes en périménopause ou en postménopause (tout âge ou ethnicité, avec ou sans comorbidité, y compris celles qui ont ou ont déjà eu un cancer)
INTERVENTION	Hormones approuvées par Santé Canada : • Estrogènes : ▪ 17β-estradiol oral/transdermique (gel ou timbre)/vaginal (crème, anneau, comprimé ou insert) ▪ Estrogènes conjugués oraux/vaginaux (crème) ▪ Estrone vaginale (crème) • Progestagènes : ▪ Progestérone micronisée orale ▪ Acétate de médroxyprogestérone orale • Combinaisons estrogènes/progestagènes : ▪ 17β-estradiol et noréthindrone oral/transdermique (timbre) ▪ 17β-estradiol et drospirénone oral ▪ 17β-estradiol et norgestimate oral ▪ 17β-estradiol et progestérone micronisée orale • Contraceptifs hormonaux ▪ Contraceptifs oraux combinés ▪ Contraceptifs oraux à base de progestatif seul ▪ Lévonorgestrel intra-utérin ▪ Implant sous-cutané de progestatif • Autres types d'hormonothérapie ▪ Estrogènes conjugués/bazédoxifène oral ▪ Prastérone (DHEA) vaginale (comprimé) ▪ Ospémifène orale

ÉLÉMENTS	CRITÈRES D'INCLUSION
	Tibolone orale
PROFESSIONNELS VISÉS	Professionnels de la santé de première ligne (médecins, pharmaciens, personnel infirmier)
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT (ASPECTS À DOCUMENTER)	Aspects à retenir dans l'évaluation de la femme qui consulte pour des symptômes liés à la périménopause ou à la postménopause : - signes et symptômes de la périménopause et de la postménopause; - critères permettant d'évaluer le stade de la ménopause; - examens et tests à effectuer, le cas échéant; - antécédents médicaux à examiner; - évaluation du besoin en contraception. Modalités de meilleures pratiques pour l'amorce de l'hormonothérapie à la périménopause et à la postménopause en ce qui concerne : - les indications de traitement; - les doses et posologies employées; - la voie d'administration à privilégier; - les ajustements posologiques; - la durée du traitement; - les précautions particulières; - les contre-indications; - les critères d'arrêt de traitement; - le suivi (p. ex. clinique ou biochimique); - les critères de l'orientation vers un spécialiste.
CONTEXTE CLINIQUE	Ambulatoire
TYPE DE PUBLICATION	Guides de bonne pratique clinique, consensus d'experts, lignes directrices ou tout autre document qui présente des recommandations cliniques.
ANNÉE DE PUBLICATION	2017 à 2024
	CRITÈRES D'EXCLUSION
POPULATION	Femmes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée, qui ont eu une puberté induite ou qui ont eu un remplacement hormonal dès leur jeune âge en raison de problèmes centraux de production hormonale. Femmes transgenres sans ovaires ou qui prennent une hormonothérapie dans le cadre de leur identité de genre.
INTERVENTION	- Autres options de traitement non hormonales, pharmacologiques ou non pharmacologiques - Hormones, doses ou voie d'administration non approuvées par Santé Canada - Préparations magistrales d'hormones (<i>compounded hormone therapy</i>)
MILIEU OU CONTEXTE D'INTERVENTION	Guides et lignes directrices dont les recommandations sont ciblées pour des pays exclus de l'OCDE.
TYPE DE PUBLICATION	Documents dont l'objectif principal n'inclut pas l'élaboration de recommandations cliniques.

Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide de l'outil d'évaluation AGREE II (*Appraisal of guidelines for research and evaluation*) [337]. Toute discordance a été discutée par les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne lorsque nécessaire.

Extraction

L'extraction de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents pour en assurer la validité. L'information extraite a été validée par un deuxième professionnel scientifique.

Analyse et synthèse

Une analyse a été réalisée pour repérer les similarités et les différences entre l'information et les recommandations recensées, qui ont ensuite été résumées dans une synthèse narrative textuelle.

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES

Type de revue de la littérature

Deux revues systématiques de la littérature comprenant des études primaires ont été réalisées pour répondre aux questions d'évaluation 6 à 8. Les revues systématiques de la littérature portaient sur : 1) les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie chez les femmes en périménopause et en postménopause (question 6); 2) le dosage sérique des différentes hormones systémiques administrées pour le soulagement des symptômes ménopausiques (questions 7 et 8).

Sources de données et stratégies de repérage de la littérature

Les stratégies de repérage de la littérature scientifique ont été élaborées, de façon itérative, en collaboration avec un conseiller en information scientifique. La recherche d'information a été effectuée dans MEDLINE, Embase, EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews et CINAHL. La recherche documentaire a été faite depuis la création de ces bases de données jusqu'en mars 2024. Une recherche d'information a également été réalisée afin de répertorier les études qui n'auraient pas été indexées dans les bases de données bibliographiques consultées, en utilisant le moteur de recherche Google Scholar. La plateforme medRxiv, le moteur de recherche Google et le site Web ClinicalTrials ont aussi été consultés pour repérer les études pertinentes en cours. Les listes de références des publications retenues ou des revues systématiques identifiées ont été consultées afin de répertorier d'autres études pertinentes. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Le choix de la méthodologie employée selon la question d'évaluation est guidé par *l'algorithme d'aide à la décision méthodologique visant un choix rapide et judicieux des meilleures données probantes* [338], présenté à la figure B-2 du document *Annexes complémentaires 1*. Pour répondre aux questions d'évaluation, les principaux concepts ci-après ont été employés et combinés, selon les questions, pour la recherche d'information : « ménopause », « ménopause transition », « post-ménopause », « periménopause », « hormone replacement therapy » et « measurements of serum

hormones levels ». Les stratégies de repérage d'information scientifique sont disponibles aux annexes A des documents *Annexes complémentaires 2* et 3.

Critères et processus de sélection des documents

Deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de publications repérées pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des études. La sélection des publications, à partir des titres et résumés, a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques qui ont employé les critères d'inclusion et d'exclusion préétablis dans les tableaux A-2 à A-4. La sélection par lecture des textes intégraux a été subséquente à celle par lecture des titres et résumés après l'identification des études complètes. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et en sollicitant l'avis d'une troisième personne lorsque requis. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. Les raisons d'une exclusion sont inscrites dans un tableau, et un diagramme de flux selon le modèle PRISMA illustrant le processus de sélection des documents a été réalisé [336]. Cette information est consultable dans le document *Annexes complémentaires 3* pour la question 6 et dans les *Annexes complémentaires 2* pour les questions 7 et 8.

Tableau A-2 Critères d'inclusion et d'exclusion des études (Question 6)

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	▪ Toutes les femmes en périménopause ou en postménopause.
INTERVENTION	▪ Estrogènes : – 17β-estradiol oral/transdermique (gel ou timbre) – Estrogènes conjugués oraux ▪ Progestagènes : – Progestérone micronisée orale – Acétate de médroxyprogestérone orale ▪ Combinaisons : – Estradiol et noréthindrone oral/transdermique (timbre) – Estradiol et norgestimate oral – Estradiol et drospérinone orale – Estradiol et progestérone orale ▪ Autres types d'hormonothérapie – Estrogènes conjugués/bazédoxifène oral – Tibolone orale
COMPARATEUR	▪ Placébo ▪ Aucune hormonothérapie ▪ Même hormonothérapie, mais différente selon : – durée – moment de l'amorce du traitement – voie d'administration – dose – posologie – formulation ▪ Autre hormonothérapie incluse dans l'intervention
RÉSULTATS	▪ Symptômes vasomoteurs – fréquence ou intensité (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes)

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
	▪ Symptômes psychologiques (instabilité émotionnelle, symptômes anxieux, symptômes dépressifs) ▪ Symptômes sexuels (libido, désir, fonction sexuelle) ▪ Troubles du sommeil (durée, qualité) ▪ Gain pondéral (poids, IMC, circonférence abdominale) ▪ Douleur articulaire ou musculaire ▪ Perte et affinement des cheveux ▪ Vieillesse cutané <u>Santé cardiovasculaire et métabolique</u> ▪ Survenue d'événements cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde) et mortalité associée ▪ Survenue d'une thromboembolie veineuse et mortalité associée ▪ Survenue de diabète type 2 et mortalité associée <u>Santé osseuse</u> ▪ Survenue de fractures de fragilisation (fracture vertébrale, du col du fémur [hanche], du poignet, toute fracture, fracture non vertébrale) et mortalité associée <u>Cancers</u> Survenue d'un cancer : ▪ Du sein (invasif seulement) ▪ De l'ovaire (invasif seulement) ▪ Colorectal ▪ De l'endomètre ▪ Mortalité associée <u>Cognition</u> ▪ Survenue d'un trouble neurocognitif majeur, maladie d'Alzheimer et mortalité associée <u>Gastro-intestinal</u> ▪ Survenue de maladies de la vésicule biliaire (cholélithiase, cholécystite et cholécystectomie) et mortalité associée <u>Mortalité de toutes causes</u>
TYPE DE PUBLICATION	▪ Études publiées avec révision par les pairs
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse ▪ Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire ▪ Études observationnelles (études de cohortes prospectives et rétrospectives, cas-témoins)
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	▪ Tous les niveaux de qualité
Critères d'exclusion — Études scientifiques	
POPULATION	▪ Femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce, qui ont eu une puberté induite ou qui ont eu un remplacement hormonal dès leur jeune âge en raison de problèmes centraux de production hormonale. ▪ Femmes transgenres sans ovaires ou qui prennent une hormonothérapie dans le cadre de leur identité de genre. ▪ Femmes avec antécédent de cancer, maladie ou événement cardiovasculaire ou tout autre comorbidité, si la population à l'étude était exclusivement constituée de celles-ci.

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
INTERVENTION	▪ Autre hormone (si usage par plus de 50 % des femmes ou personnes-années soumises à une intervention) ▪ Autre voie d'administration non disponible ou non homologuée au Canada ▪ Autre dose non disponible au Canada ▪ Hormonothérapie sans distinction entre estrogènes seuls ou combinés avec une progestagène ▪ Progestagènes utilisées moins de 10 jours par mois dans le cas d'une administration cyclique ▪ Estrogènes seuls administrés à des femmes non hystérectomisées. Lorsque non spécifié, l'intervention hormonothérapie administrée avant 1990 a été exclue, puisque l'usage des progestagènes a commencé au début des années 1990.
COMPARATEUR	▪ Autres traitements pharmacologiques ou non
RÉSULTATS	▪ Sans objet
TYPE DE PUBLICATION	▪ Études publiées sans révision par les pairs
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	▪ Sans objet
LANGUE	▪ Autres que français et anglais

Tableau A-3 Critères d'inclusion et d'exclusion des études (Question 7)

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	▪ Toutes les femmes en périménopause ou en postménopause.
INTERVENTION	▪ Dosage sérique (endogène ou post-traitement) d'estradiol, d'estrone et de progestérone
COMPARATEUR	▪ Aucun dosage sérique
RÉSULTATS	Sévérité ou fréquence des manifestations cliniques liées à la ménopause : ▪ Symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) ▪ Symptômes psychologiques (instabilité émotionnelle, symptômes anxieux, symptômes dépressifs) ▪ Troubles du sommeil ▪ Gain pondéral (poids, IMC, circonférence abdominale) ▪ Douleur articulaire ou musculaire
TYPE DE PUBLICATION	▪ Études publiées avec révision par les pairs
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse ▪ Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire ▪ Études observationnelles (études de cohortes prospectives et rétrospectives, cas-témoins)
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	▪ Tous les niveaux de qualité
Critères d'exclusion — Études scientifiques	

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	- Femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce, qui ont eu une puberté induite ou qui ont eu un remplacement hormonal dès leur jeune âge en raison de problèmes centraux de production hormonale. - Femmes transgenres sans ovaires ou qui prennent une hormonothérapie dans le cadre de leur identité de genre. - Femmes atteintes d'un cancer actif
INTERVENTION	- Dosage urinaire - Dosage salivaire - Comparaison de méthodes de dosage
COMPARATEUR	Sans objet
RÉSULTATS	Autres manifestations cliniques liées à la ménopause que celles énumérées pour l'inclusion
TYPE DE PUBLICATION	Études publiées sans révision par les pairs
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Sans objet
LANGUE	Autres que français et anglais

Tableau A-4 Critères d'inclusion et d'exclusion des études (Question 8)

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Toutes les femmes en périménopause ou en postménopause.
INTERVENTION	Dosage sérique (endogène ou post-traitement) d'estradiol, d'estrone et de progestérone
COMPARATEUR	Aucun
RÉSULTATS	Association entre concentration sérique et sévérité ou fréquence des manifestations cliniques liées à la ménopause : - Symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) - Symptômes psychologiques (instabilité émotionnelle, symptômes anxieux, symptômes dépressifs) - Troubles du sommeil - Gain pondéral (poids, IMC, circonférence abdominale) - Douleur articulaire ou musculaire
TYPE DE PUBLICATION	Études publiées avec révision par les pairs
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	- Revue systématique avec ou sans méta-analyse - Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire - Études observationnelles (études de cohortes prospectives et rétrospectives, cas-témoins)
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Tous les niveaux de qualité
Critères d'exclusion — Études scientifiques	

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	▪ Femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce, qui ont eu une puberté induite ou qui ont eu un remplacement hormonal dès leur jeune âge en raison de problèmes centraux de production hormonale. ▪ Femmes transgenres sans ovaires ou qui prennent une hormonothérapie dans le cadre de leur identité de genre. ▪ Femmes atteintes d'un cancer actif
INTERVENTION	▪ Dosage urinaire ▪ Dosage salivaire ▪ Comparaison de méthodes de dosage
COMPARATEUR	▪ Sans objet
RÉSULTATS	▪ Autres manifestations cliniques liées à la ménopause que celles énumérées pour l'inclusion
TYPE DE PUBLICATION	▪ Études publiées sans révision par les pairs
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	▪ Sans objet
LANGUE	▪ Autres que français et anglais

Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des études sélectionnées a été effectuée par un professionnel scientifique, et un échantillon aléatoire de publications a été testé par un deuxième professionnel scientifique pour en vérifier la validité. Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- L'outil RoB 2 pour les études cliniques à répartition aléatoire (ECRA) [339]
- L'outil ROBINS-I pour les essais cliniques à répartition non aléatoire [340]
- L'outil ROBINS-E pour les études observationnelles [341]

Extraction

L'extraction des caractéristiques des études retenues, des participants, des interventions, des comparateurs, des méthodes statistiques ainsi que des résultats d'intérêt a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications afin d'assurer la compréhension commune des variables à extraire par les personnes qui ont participé à l'extraction des données. L'information extraite a été vérifiée par un deuxième professionnel scientifique. Les tableaux d'extraction sont enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet et ils sont consultables sur demande.

Analyse et synthèse

Les données employées pour l'élaboration de l'outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie ont été choisies afin de distinguer les résultats concernant l'hormonothérapie dite bio-identique de ceux de l'hormonothérapie classique. Les

résultats qui n'offraient pas cette distinction (p. ex. tous estrogènes confondus) ont été extraits et analysés, mais non présentés dans l'outil sur les bénéfices et les risques. Ils sont présentés dans le document *Annexes complémentaires 3*.

Les résultats relatifs à un usage actuel ou passé ont été sélectionnés pour les résultats d'intérêt qui se développent à long terme (p. ex. cancers, mortalité), alors que les résultats relatifs à un usage actuel ont été sélectionnés pour les résultats d'intérêt à court terme (p. ex. symptômes vasomoteurs, AVC, thromboembolie veineuse).

Une synthèse narrative a été réalisée en soulignant les similitudes et les divergences entre les résultats des différentes études recensées puis en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. Pour certains résultats d'intérêt, selon les données scientifiques disponibles, des analyses statistiques complémentaires à celles présentées dans les études originales ont été réalisées.

Plus spécifiquement, une méta-analyse a été faite lorsque les données nécessaires à sa réalisation étaient disponibles dans au moins trois études pour un résultat d'intérêt donné. Les résultats d'une méta-analyse ont été retenus si l'hétérogénéité était faible ou si elle pouvait être expliquée par les caractéristiques des participants, les devis d'études ou les interventions. Autrement, les résultats ont été présentés sous la forme d'une synthèse narrative. Le rapport de proportions et la différence de moyennes standardisée ont été employés comme mesures d'effet, respectivement pour les résultats d'intérêt dichotomiques et continus [342]. L'effet indirect standardisé a été calculé, comme mesure d'effet pour le médiateur, en se basant sur la méthode proposée par Cheung [343, 344]. Un intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour chacune des mesures d'effet individuelles. Des transformations mathématiques ont été réalisées, lorsque nécessaires et appropriées, pour l'obtention des types de mesures d'effet choisis [342-344].

Pour chaque résultat d'intérêt, les mesures d'effets individuelles ont été combinées à l'aide d'une méta-analyse basée sur un modèle à effets aléatoires afin de tenir compte d'une potentielle variation interétudes [342, 345]. Un graphique en arbre (*forest plot*) a été produit pour représenter visuellement la mesure d'effet de chaque étude individuelle avec l'effet global combiné et leurs intervalles de confiance à 95 %. Pour tester l'hétérogénéité entre les études, le test Q de Cochrane a été employé [341, 346]. La statistique du I^2 a servi pour quantifier le niveau d'hétérogénéité. Cette mesure représente le pourcentage de variation entre les études en raison de l'hétérogénéité plutôt que du hasard [341, 346]. Des intervalles de prédiction ont également été prévus pour présenter l'étendue de la variation entre les études, lorsque le nombre d'études le permettait.

Des transformations mathématiques ont servi, lorsque nécessaire, à convertir certains rapports de cotes provenant d'études de cohortes en risque relatif [342]. Afin de rassembler le plus d'information possible de la revue de littérature, les mesures d'effets combinés obtenues par méta-analyse ont inclus à la fois des études de cohortes et des ECRA. Ces deux types de devis ont des forces et des faiblesses reconnues, mais les avantages d'inclure à la fois des études observationnelles et des études *randomisées*

dans une méta-analyse pourraient l'emporter sur les inconvénients dans de nombreuses situations [347]. Dans tous les cas, des analyses en sous-groupes ont été effectuées pour évaluer les variations potentielles des résultats selon le devis d'études et pour tenter d'expliquer l'hétérogénéité entre les études, lorsque présente. En présence d'une hétérogénéité importante ($I^2 > 50\%$), des analyses de sous-groupes ont aussi été produites en se basant sur les facteurs pronostiques des sujets à l'étude et les caractéristiques de l'hormonothérapie considérée.

Lorsque des données provenaient d'une même étude avec plus d'une estimation dans un sous-groupe de durée, une méta-analyse avec effets aléatoires à trois niveaux a servi à l'estimation des mesures d'effets combinés [348-350]. Ces modèles reposent sur une équation dans laquelle deux termes d'hétérogénéité sont employés pour tenir compte de la structure de dépendance des résultats provenant de la même étude. La méthode du maximum de vraisemblance restreint (méthode REML) a servi pour estimer la variance de l'effet aléatoire afin d'obtenir le meilleur estimateur sans biais empirique.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en retirant à tour de rôle, une à la fois, chacune des études individuelles dans le but d'évaluer l'influence des effets individuels et la robustesse des mesures d'effet combinées obtenues par la méta-analyse (méthode du *leave-one-out*). Ainsi, les mesures d'effet individuelles pouvant expliquer une hétérogénéité élevée ont été exclues de la méta-analyse pour un résultat d'intérêt considéré. Le biais de publication a été évalué à l'aide d'un graphique en entonnoir (*funnel plot*) et du test d'Egger quand cela était possible (nombre d'études supérieur ou égal à dix).

Enfin, des différences de risque absolu ont été estimées à partir des mesures d'effets combinés des méta-analyses. Pour ce faire, une transformation mathématique pour convertir l'effet relatif en un effet absolu en se servant d'un risque de base présumé a été employée [351, 352]. Le calcul du risque de base a été estimé à partir des groupes-témoins des études. Ces risques ont été estimés seulement lorsque les données probantes extraites le permettaient.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) et de R (R Foundation for Statistical Computing, librairie *meta*, version 7.0-0).

Appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les résultats d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles dans la littérature au moment de la réalisation des travaux. L'outil GRADE a servi à évaluer le niveau d'appréciation de la preuve [353]. Cette appréciation a été faite par un professionnel scientifique et elle a été vérifiée par un deuxième professionnel scientifique. À défaut d'un consensus, l'avis d'une troisième personne a été demandé. Un niveau de preuve scientifique par résultat d'intérêt a été attribué selon une échelle à

quatre niveaux, soit très faible³, faible⁴, modéré⁵ ou élevé⁶. Ce dernier reflète l'intégration des résultats d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE L'INFORMATION SOCIOCULTURELLE ISSUE DE LA LITTÉRATURE

Type de revue de la littérature

Une revue narrative de la littérature a été effectuée pour répondre à la question d'évaluation concernant les aspects historiques, culturels, les positions publiques et les aspects politiques concernant l'usage de l'hormonothérapie (question 1).

Stratégie de repérage et de collecte

Une recension exploratoire de la littérature a été réalisée par un seul professionnel scientifique dans le moteur de recherche Google et en utilisant les listes de références d'autres publications repérées. Tous les devis d'études et les types de publications ont été examinés. Les 11 documents retenus portaient sur les aspects historiques, culturels et politiques liés à l'hormonothérapie ou à la ménopause.

Évaluation de la qualité méthodologique

Aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été faite.

Extraction

Aucune extraction dans un tableau n'a été réalisée.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative de l'information pertinente a été effectuée.

³ L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.

⁴ L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

⁵ L'effet réel est probablement proche de l'effet estimé.

⁶ L'effet réel est similaire à l'effet estimé.

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE L'INFORMATION POPULATIONNELLE

ISSUE DE LA LITTÉRATURE

Femmes en péri et postménopause

Type de revue de la littérature

Une revue narrative de la littérature a été effectuée pour répondre aux questions d'évaluation concernant la perspective des femmes en péri-ménopause ou en postménopause et celle des professionnels de la santé de première ligne concernant l'usage de l'hormonothérapie (questions 2 et 3).

Sources de données et stratégie de repérage

Une recension exploratoire de la littérature a été réalisée par un seul professionnel scientifique dans les bases de données MEDLINE, CINAHL Complete et Cairn à l'aide de combinaisons des principaux concepts suivants : « ménopause », « ménopause transition », « hormone replacement therapy » AND « perspectives », « awareness », « perceptions », « beliefs », « values », « worries » AND « women », « patients ». De plus, les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont été consultés. La recherche documentaire s'est limitée aux documents publiés entre janvier 2014 et mars 2024. Seules les publications rédigées en anglais ou en français ont été retenues. Les documents complets ont été lus par un seul professionnel scientifique afin de confirmer leur pertinence.

Critères et processus de sélection

La sélection des documents répertoriés a été faite par un seul professionnel scientifique. Tous les devis d'études et les types de publications ont été examinés. Les 9 documents retenus portaient sur les connaissances des femmes sur l'hormonothérapie et la ménopause, l'acceptabilité sociale de l'hormonothérapie ainsi que les perceptions et croyances des femmes relativement à l'hormonothérapie. Les publications sur l'hormonothérapie chez les personnes transgenres ont été exclues.

Évaluation de la qualité méthodologique

Aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée.

Extraction

L'extraction de l'information a été faite par un professionnel scientifique à l'aide d'un tableau d'extraction préétabli.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été réalisée.

Professionnels de la santé de première ligne

Type de revue de la littérature

Revue narrative de la littérature.

Source de données et stratégie de repérage

Une recension exploratoire de la littérature a été réalisée par un seul professionnel scientifique dans les bases de données MEDLINE, CINAHL Complete et Cairn à l'aide de combinaisons des principaux concepts suivants : « ménopause », « ménopause transition », « hormone replacement therapy » AND « perspectives », « knowledge », « perceptions », « prescription » AND « health professionals », « physicians ». De plus, les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont été consultés. La recherche documentaire était limitée aux documents publiés entre janvier 2014 et mars 2024. Seules les publications rédigées en anglais ou en français ont été retenues. Les documents complets ont été lus par un seul professionnel scientifique afin de confirmer leur pertinence.

Critères et processus de sélection

La sélection des documents répertoriés a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Tous les devis d'études et les types de publications ont été examinés. Les 4 documents retenus portaient sur les connaissances des professionnels de la santé sur la ménopause et l'hormonothérapie, leurs perceptions ainsi que leurs habitudes de prescription.

Évaluation de la qualité méthodologique

Aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été réalisée.

Extraction

L'extraction de l'information a été faite par un professionnel scientifique à l'aide d'un tableau d'extraction préétabli.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été réalisée.

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DE L'INFORMATION CONTEXTUELLE

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure des lois, règlements, normes, programmes, services à la population ou aux personnes atteintes d'une maladie, services de télésanté, soins virtuels, outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec, statistiques ou données de santé.

Type de revue de la littérature

Une revue narrative de la littérature a été effectuée pour répondre à la question d'évaluation concernant l'information contextuelle et la question d'évaluation sur les enjeux professionnels et organisationnels limitant l'accès à l'usage de l'hormonothérapie durant la périménopause et la postménopause (question 9).

Stratégie de repérage et de collecte

Les monographies officielles des hormones prescrites au Québec pour le traitement des symptômes liés à la périménopause et à la postménopause ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Les listes de médicaments publiées par la RAMQ à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments ont été également consultées pour extraire les critères de remboursement et les coûts unitaires afin de répondre à la question d'évaluation 10. Pour les hormones non inscrites à ces listes, le coût unitaire a été estimé à partir de la base de données des assureurs privés IQVIA-CDH. Les documents et sites Web des gouvernements fédéral et provinciaux, y compris ceux des agences de santé publique qui portent sur la périménopause et la postménopause, ont aussi été examinés. Cette recension de la littérature a été réalisée par un seul professionnel scientifique.

Extraction

Pour l'information relative aux critères de remboursement et aux coûts des hormones, un seul professionnel scientifique a effectué l'extraction dans un tableau, laquelle a été validée par une deuxième personne. Aucune extraction n'a été réalisée pour les autres aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyse.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée.

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTES PERSPECTIVES DES PARTIES PRENANTES

Les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS sont le fruit de l'appréciation de l'information et des recommandations issues de la littérature, de la perspective de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec. Différentes perspectives ont été obtenues dans le cadre de ces travaux, dont celles des informateurs clés, des membres du comité consultatif, du comité de suivi, du Comité délibératif permanent – modes d'interventions en santé, des femmes en périménopause ou en postménopause et des prescripteurs de première ligne.

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés à l'étape du cadrage afin de documenter les enjeux et controverses en cours, avant la rencontre avec les membres du comité consultatif mis en place. Les cliniciens interrogés venaient des disciplines suivantes : médecine de famille et obstétriciens-gynécologues.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux professionnels et organisationnels, un comité consultatif a été mis sur pied au commencement du projet. Le comité était composé de cliniciens et chercheurs qui possédaient différentes expertises, notamment de médecins de famille, obstétriciens-gynécologues, cardiologue, endocrinologue, épidémiologiste, infirmières et pharmaciens. La liste des membres du comité consultatif est consultable dans les pages liminaires de ce document. Le comité consultatif avait pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des produits livrés, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Comité de suivi

Le comité de suivi a été mis sur pied au début du projet. Il est composé de représentants des différents regroupements professionnels (ordres, associations, fédérations et organisations) : Collège des médecins du Québec, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Fédération des médecins spécialistes du Québec, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Ordre des pharmaciens du Québec, Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Association québécoise des pharmaciens propriétaires du Québec, Association des obstétriciens gynécologues du Québec, Association des médecins endocrinologues du Québec, l'Association des cardiologues du Québec et Choisir avec soin/Collège médecins de famille du Canada. Le mandat de ce comité était notamment de s'assurer que l'orientation des travaux et le déroulement du projet soient en phase avec les besoins du milieu.

Comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé

Bien que les travaux en lien avec des guides d'usage optimal, protocoles médicaux et algorithmes cliniques fassent rarement l'objet d'une présentation et d'un suivi auprès des comités délibératifs permanents (CDP), les enjeux particuliers liés à ce projet, notamment ceux relatifs à la complexité de l'analyse des données scientifiques, les perspectives potentiellement divergentes de différents groupes professionnels ainsi que le caractère plus médiatisé de ce dossier justifiaient que le CDP soit consulté. Le Comité apprécie les savoirs recueillis, analysés et intégrés pour chacune des dimensions de l'évaluation (clinique, populationnelle, économique, organisationnelle et socioculturelle) sur les objets d'évaluation pertinents.

Le CDP regroupe des personnes diverses. Il vise à instaurer une dynamique de groupe propice à l'appropriation individuelle et collective de la signification des savoirs disponibles intégrés pour chaque dimension de l'évaluation ainsi que des incertitudes et des enjeux éthiques qui les entourent, et ce, dans le respect des perspectives individuelles.

En s'appuyant sur les savoirs pour chaque dimension et en tenant compte des incertitudes associées, le CDP estime en quoi et comment l'introduction, l'usage ou le retrait de l'intervention évaluée contribue à créer, ou non, de la valeur dans chacune de ces dimensions. La force des arguments qui en découlent et leur importance relative sont discutées, en tenant compte du bien-être collectif de la population et afin de dégager des orientations pour les recommandations, y compris, le cas échéant, les modalités et les conditions appropriées pour leur mise en œuvre.

Le comité délibératif comprend 15 membres réguliers. Selon la loi constitutive de l'INESSS, le comité permanent doit être composé de scientifiques, de cliniciens, d'éthiciens, de gestionnaires et de citoyens. Cette composition permet de capter les différentes perspectives requises pour mener les délibérations. À cet égard, les expertises scientifiques, cliniques, de gestion, éthiques et citoyennes sont représentées sur le comité.

Femmes en périménopause ou en postménopause

Afin de documenter la perspective des femmes en périménopause ou en postménopause sur l'usage de l'hormonothérapie et dans le but de soutenir la construction du feuillet d'information qui leur est destiné, une consultation par questionnaire a été réalisée. Une revue narrative de la littérature a d'abord été effectuée ([section 3.2.1.](#)) afin de construire et formuler les questions qui ont été posées aux femmes en périménopause ou en postménopause lors de la consultation par questionnaire.

Les femmes en périménopause ou en postménopause, avec ou sans symptômes, avec ou sans traitements hormonaux, ont été invitées à répondre au questionnaire. Une variation concernant l'âge, l'ethnie et la localisation géographique était recherchée. Différentes modalités de diffusion ont été employées : par l'intermédiaire du site Web de l'INESSS, de l'*INESSS Express* et des médias sociaux (LinkedIn et Facebook de l'INESSS). Le questionnaire a été soumis à un processus de validation interne (validité

de construit, fiabilité) [354] et externe (prétest auprès de six femmes représentant la population cible). Cette démarche a permis d'améliorer la clarté des questions et de valider le temps moyen requis pour répondre au questionnaire. Celui-ci est présenté à l'annexe G du document *Annexes complémentaires 1*.

Les données générées par l'entremise de Microsoft Forms ont été transférées automatiquement dans un fichier Excel puis importées dans le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) pour les analyses statistiques. Les réponses aux questions à choix multiples ont été présentées à l'aide de fréquences et de pourcentages.

Des analyses ont aussi été réalisées, par exemple en croisant les questions sur la présence de conflits d'intérêts ou les caractéristiques des femmes avec les questions de la section « Information sur la ménopause et l'hormonothérapie » ou celles de la section « Hormonothérapie ». Les commentaires écrits et les questions ouvertes ont par la suite été soumis à une analyse thématique [355] à l'aide du logiciel NVivo 12.

Professionnels de la santé de première ligne

Afin de documenter les perspectives des professionnels de première ligne concernant l'usage de l'hormonothérapie, des consultations ont été effectuées par questionnaire et par les travaux d'un groupe de discussion. Une revue narrative de la littérature a d'abord été réalisée afin de construire et formuler les questions qui ont été posées aux professionnels de la santé lors de la consultation par questionnaire.

Les professionnels de la santé de première ligne habilités à prescrire de l'hormonothérapie pour le soulagement des manifestations cliniques liées à la périménopause ou à la postménopause ont été invités à répondre à un questionnaire. Une variation relative à l'âge, au genre, au contexte de pratique (public ou privé) et à la localisation géographique était recherchée. Différentes modalités de diffusion ont été employées : par l'intermédiaire du site Web de l'INESSS, de l'*INESSS Express* et des médias sociaux (LinkedIn et Facebook de l'INESSS). Les membres du comité consultatif ont été interpellés pour diffuser l'appel à participation. Le questionnaire a été soumis à un processus de validation interne et externe (prétest auprès de professionnels de la santé de première ligne). Cette démarche a permis d'améliorer la clarté des questions et de valider le temps moyen requis pour répondre au questionnaire. Le questionnaire est présenté à l'annexe G du document *Annexes complémentaires 1*.

Un groupe de discussion a été créé avec huit professionnels de première ligne (sept médecins de famille, une infirmière). L'objectif était de les interroger spécifiquement sur leurs perspectives relatives à la prescription de l'hormonothérapie.

Analyse et synthèse

Toutes les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquent la date, le lieu, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi à effectuer. Ils ont été validés par un autre membre de l'équipe et par les membres présents aux rencontres. L'information issue des consultations avec les parties prenantes

a été extraite des comptes rendus par un professionnel scientifique en fonction des questions d'évaluation. L'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe qui a assisté aux échanges. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des parties prenantes dans les documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer les renseignements tirés des différentes perspectives recueillies.

ANALYSES PHARMACOÉCONOMIQUES ET D'IMPACT BUDGÉTAIRE

Aucune analyse pharmacoéconomique et d'impact budgétaire n'a été effectuée, puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique clinique des professionnels de la santé dans l'usage de l'hormonothérapie et qu'aucune recommandation à l'attention des décideurs n'a été élaborée à cet égard. Néanmoins, les coûts unitaires des médicaments ont été documentés, comme mentionné précédemment.

PROCESSUS ET MÉTHODE D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS CLINIQUES, DE L'OUTIL D'AIDE À LA PRISE EN CHARGE, DE L'OUTIL SUR LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES ET DU FEUILLET D'INFORMATION

Outil d'aide à la prise en charge clinique

Le choix du contenu et l'élaboration de l'outil d'aide à la prise en charge ont été faits avec le comité consultatif. Pour chaque question d'évaluation, des constats et des propositions de recommandations ont été formulés en tenant compte 1) des données scientifiques, 2) de l'information clinique ou des recommandations de pratique clinique, 3) de l'information contextuelle et 4) de la perspective des parties prenantes. L'ensemble de la preuve a été analysé en considérant les dimensions populationnelles, cliniques, socioculturelles, économiques et organisationnelles. Les critères présentés au tableau I-1 du document *Annexes complémentaires 1* ont été employés pour associer le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont été invités à échanger dans un processus informel sur l'ensemble de la preuve et à réagir aux propositions préliminaires de recommandations formulées par l'équipe de projet. Six rencontres ont été tenues sur la plateforme TEAMS, et des échanges par courriel ont été nécessaires pour compléter les premières propositions. Une information ou une recommandation était approuvée si un consensus était obtenu. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée puis soumise à nouveau aux membres. Le contenu a été élaboré en considérant l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers et l'applicabilité dans le contexte de la pratique au Québec. Finalement, les membres du comité se sont prononcés sur les documents, par courriel. Le contenu retenu a obtenu l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif.

Outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie

Un outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie a été réalisé avec le comité consultatif. Il a pour but de faciliter la discussion sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie avec la femme qui consulte. Le contenu de ce document est basé sur les données scientifiques disponibles dans la littérature analysée. Les constats sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie sont classés selon l'approche GRADE. Lorsque disponibles, les résultats quantitatifs sur les bénéfices et les risques sont présentés. Les risques absolus ont été calculés lorsque le risque de base était disponible. Le risque de base correspond à la probabilité de la survenue de l'événement dans la population du groupe témoin.

Feuillelet d'information

Le contenu du feuillelet d'information destiné à la population a été élaboré avec la contribution des membres du comité consultatif, des femmes en périménopause ou en postménopause et des professionnels en transfert des connaissances de l'INESSS. Une revue narrative de la littérature a d'abord été réalisée afin de construire et formuler les questions qui ont été posées aux femmes en périménopause ou en postménopause lors de la consultation par questionnaire. L'objectif du questionnaire était de récolter des données afin de construire le feuillelet d'information. Ce feuillelet d'information a été élaboré à partir d'un processus itératif, centré sur les utilisateurs potentiels de l'outil [356]. Cette approche est reconnue pour permettre aux utilisateurs potentiels d'influer directement sur le contenu et la présentation de l'outil pour faciliter son utilisation [357, 358].

Validation

L'outil d'aide à la prise en charge, l'outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie, le rapport et le feuillelet d'information ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. L'ensemble des documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes. Les outils cliniques ont été soumis aux futurs utilisateurs potentiels, puis un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu étaient proposés par ces parties prenantes afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations. Deux groupes de discussion ont validé le contenu et le format du feuillelet d'information. Le feuillelet d'information a ensuite été soumis aux futurs utilisateurs potentiels (voir [section Processus de validation externe](#) pour plus de détails).

Une fois ce processus terminé, les membres du CDP ont été invités à prendre connaissance de l'information recueillie, des recommandations et de l'outil clinique proposé et à apprécier la portée et les limites de leur utilisation dans le contexte québécois, les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles. Les membres du CDP ont été invités à évaluer comment les recommandations et outils proposés répondaient aux besoins et enjeux soulevés et comment ceux-ci contribuaient à créer de la valeur tout en gardant la visée du bien-être collectif de la population.

PROCESSUS DE VALIDATION EXTERNE

Outil d'aide à la prise en charge clinique et outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie

L'outil d'aide à la prise en charge, l'outil sur les bénéfices et les risques, le rapport et le feuillet d'information destiné aux femmes ont été envoyés à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Ces personnes ont été choisies en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale de l'outil d'aide à la prise en charge et de l'outil sur les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie, de leur clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de leur applicabilité, une consultation de 12 futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec a été effectuée par le biais d'un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires.

Tous les commentaires recueillis ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés aux documents finaux. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont présentés dans les pages liminaires du présent rapport.

Feuillet d'information

Deux groupes de discussion ont été créés; ils comprennent chacun cinq femmes qui vivent, ou vivront, la ménopause au cours des prochaines années. Ils ont été mis sur pied afin de valider le feuillet d'information qui leur est destiné.

Les participantes étaient issues de régions administratives différentes et présentaient des niveaux de la scolarité et des âges variés. Lors des travaux de ces groupes de discussion, le feuillet d'information a été présenté et différents aspects du contenu et du format ont été discutés. Les données issues des travaux des groupes de discussion ont été soumises à une analyse thématique. Une synthèse narrative de l'information pertinente a été effectuée en soulignant les enjeux soulevés lors de ces consultations.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participantes. L'enregistrement a été effacé une fois les analyses terminées. Un compte rendu a été rédigé par un professionnel scientifique et validé par un autre membre de l'équipe et par les participants présents à la rencontre.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale du feuillet d'information, de sa clarté et de la complétude de l'information présentée, une consultation de 26 futures utilisatrices potentielles de différentes régions du Québec a été menée par le biais d'un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires.

CONFIDENTIALITÉ ET ASPECTS ÉTHIQUES

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Diverses modalités ont été mises en œuvre afin de favoriser un consentement libre et éclairé des personnes qui ont participé aux consultations par questions ou par le groupe de discussion : consentement à participer à la consultation avant de répondre au questionnaire et avant de participer aux travaux des groupes de discussion; rappel de différents aspects éthiques le jour même de ces consultations : confidentialité, liberté de se retirer de la consultation ou de ne pas répondre à une question, gestion des données.

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

PRÉVENTION, DÉCLARATION ET GESTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS ET DE RÔLES

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier, à l'exception des informateurs clés et des futurs utilisateurs qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a déclaré les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également été invitée à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet afin de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de ce rapport, par souci de transparence.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec

