

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les moyens thérapeutiques à disposition des médecins
généralistes dans le traitement des patientes en périménopause**

Présentée et soutenue publiquement le 01 juillet 2020 à 14h
au Pôle Formation
par **Constance LECŒUVRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie JONARD-CATTEAU

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Monsieur le Docteur Denis DELEPLANQUE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Marc BAYEN

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. DEFINITIONS	1
II. PHYSIOPATHOLOGIE	2
A. <i>Rappel : cycle menstruel chez la femme en âge de procréer</i>	2
B. <i>Physiopathologie de la périménopause</i>	3
C. <i>Classification hormonale de la périménopause</i>	5
III. ÉPIDEMIOLOGIE.....	8
A. <i>Prévalence dans le monde et en France</i>	8
B. <i>Age moyen</i>	8
C. <i>Prévalence des symptômes</i>	8
IV. DIAGNOSTIC.....	9
A. <i>Symptomatologie</i>	9
B. <i>Diagnostic</i>	10
V. TRAITEMENT	11
A. <i>Traitement hormonal</i>	11
B. <i>Traitements non hormonaux</i>	13
VI. OBJECTIF	14
MATERIEL ET METHODES	15
I. SOURCE DE DONNEES.....	15
II. SELECTION DES ETUDES	16
A. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	16
B. <i>Evaluation de la qualité méthodologique</i>	17
III. EXTRACTION DES DONNEES.....	18
RESULTATS	19
I. RESULTATS GENERAUX.....	19
II. TABLEAU DES RESULTATS REGROUPANT LES THERAPEUTIQUES SELON LES SYMPTOMES.....	20
III. RESUME DES RESULTATS SELON LES SYMPTOMES.....	38
A. <i>Bouffées de chaleur</i>	38
B. <i>Métrorragies</i>	39
C. <i>Symptômes de la périménopause</i>	39
D. <i>Dépression</i>	40
E. <i>Insomnie</i>	41
F. <i>Troubles sexuels</i>	41
DISCUSSION	44
I. RESULTATS PRINCIPAUX	44
II. FORCES ET LIMITES	45
A. <i>Forces</i>	45
B. <i>Biais et Limites</i>	46
CONCLUSION	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55
ANNEXE.....	63

ANNEXE 1 : RÉSULTATS DÉTAILLÉS	63
I. BOUFFEES DE CHALEUR	63
A. <i>Acupuncture</i>	63
B. <i>Phytothérapie</i>	72
C. <i>Antidépresseurs et anxiolytiques</i>	76
D. <i>Activité physique</i>	88
II. METRORRAGIES	95
III. SYMPTOMES DE LA PERIMENOPAUSE.....	100
A. <i>Phytothérapie</i>	100
B. <i>Massages</i>	103
C. <i>Exercice physique</i>	105
D. <i>Alimentation</i>	107
IV. DEPRESSION.....	110
V. INSOMNIE.....	111
A. <i>L'acupuncture</i>	111
B. <i>Hypnotiques et les antidépresseurs</i>	112
VI. L'INCONTINENCE URINAIRE	115
VII. SYMPTOMES SEXUELS	115
A. <i>Antidépresseurs</i>	115
B. <i>Flibansérine</i>	116
ANNEXE 2 : <i>DAILY DIARY OF HOT FLASHES</i>	119
ANNEXE 3 : <i>MENOPAUSE RATING SCALE (MRS)</i>	120
ANNEXE 4 : <i>THE MENOPAUSE-SPECIFIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (MENQOL)</i> 121	
ANNEXE 5 : <i>GREENE CLIMACTERIC SCALE (GCS)</i>	122
ANNEXE 6 : <i>SIX-LETTER CANCELLATION TEST (SLCT TEST)</i>	123
ANNEXE 7 : <i>KUPPERMAN MODIFIE (KI)</i>	124
ANNEXE 8 : <i>LA METHODE STREITBERGER</i>	125
ANNEXE 9 : <i>SCORE PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (SCORE PSQI)</i>	126
ANNEXE 10 : <i>PERCEIVED STRESS SCALE (PSS)</i>	127
ANNEXE 11 : <i>FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX (FSFI)</i>	128
ANNEXE 12 : <i>THE WOMEN'S HEALTH QUESTIONNAIRE (WHQ)</i>	129
ANNEXE 13 : <i>INSOMNIA SEVERITY INDEX (ISI)</i>	130
ANNEXE 14 : <i>TABLEAU 1</i>	131
ANNEXE 15 : <i>FIGURE 11</i>	132

Abréviations

AIM	<i>Acupuncture In Menopause</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i> (Indice de masse corporel)
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CI	<i>Confidence Interval</i> (interval de confiance)
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
DSM-IV TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux)
DZQE	Danzhi Quing'e
EX	Erzhi
EXD	Er Xian <i>Decoction</i>
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i> (Hormone de Stimulation de Follicule)
GCS	<i>Greene Climacteric Scale</i>
ISI	<i>Insomnia Severity Index</i>
KI	<i>Kupperman Index</i>
LH	Hormone Lutéinisante
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
MENQOL	<i>Menopause-Specific Quality Of Life</i>
MRS	<i>Menopause Rating Scale</i>
p	<i>p-value</i>
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PSS	<i>Perceveid Stress Scale</i>
RR	Risque Relatif

SLCT	<i>Single Letter Cancellation Test</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i> (Différence moyenne normalisée)
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)
STRAW	<i>Stages of Reproductive Aging Workshop</i>
WHQ	<i>Women's Health Questionnaire</i>

Résumé

Introduction: La périménopause touche 2,3 millions de femmes entre 45 et 50 ans en France. Il existe une grande variabilité interindividuelle en ce qui concerne l'âge de survenue, la durée et l'importance relative des différents signes cliniques. L'apparition de signes cliniques altérant la qualité de vie va conduire les femmes à se tourner vers le corps médical et en premier lieu vers leur médecin généraliste pour qu'il apporte une solution. Selon les recommandations, le traitement hormonal est à proposer en première intention en cas de périménopause symptomatique. Cependant, il existe des patientes présentant des contre-indications, des intolérances ou de la méfiance vis-à-vis de ce traitement. D'autres traitements sont apparus dans la prise en charge de la périménopause, tels que : *SSRI*, acupuncture...

Méthode : Revue de littérature de tous les types d'essais incluant un minimum de 70 patientes en périménopause à partir des bases de données : *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct*. Mots clés utilisés: en français et en anglais. La période d'investigation est comprise entre 2005 et 2018.

Résultats : Trente-et-un articles ont été analysés. Les médecines complémentaires les plus utilisées étaient : l'acupuncture, la phytothérapie, l'activité physique et en allopathie les antidépresseurs et anxiolytiques. Les études rapportaient une efficacité de l'acupuncture dans les bouffées de chaleur et l'insomnie, et une efficacité de la phytothérapie dans les bouffées de chaleur, les signes globaux de la périménopause et les métrorragies.

Conclusion : L'allopathie semblait être efficace sur les bouffées de chaleur, l'insomnie et les troubles sexuels, et les médecines complémentaires semblaient être capables de soulager un ou plusieurs symptômes.

Introduction

I. Définitions

La périménopause est définie comme une période de changement physiologique global en lien avec une instabilité de l'activité ovarienne responsable en premier lieu d'une irrégularité menstruelle, mais également d'autres symptômes précédant la ménopause (1). D'après l'OMS, la périménopause « débute lorsque apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année, au moins, après les dernières règles » (2). D'autres définitions ont également été proposées, telles que la définition complémentaire de J. Bringer, E. Renard et P. Lefebvre : « la périménopause est avant tout une période d'instabilités hormonales, thermiques et vasomotrices, pondérales et psychologiques venant troubler la sérénité apparente d'une cyclicité antérieure régulière jusqu'à l'installation d'une carence oestrogénique stable, souvent bien plus simple à assumer et plus facile à traiter » (1) ou encore celle de Brambilla et al. qui peut être utilisée dans les études épidémiologiques : « lorsque la femme rapporte au moins trois mais moins de douze mois d'aménorrhée ou une augmentation accrue des irrégularités menstruelles » (3) ; cette définition permet de déterminer la dernière période menstruelle dans les trois ans avec une valeur prédictive positive de 0,70 (3).

En dehors de ces définitions abordant la périménopause dans un contexte général, il n'existe pas de définition endocrinologique précise de la périménopause. D'ailleurs les études de Burger et al (4) et d'Ebbiary et al (5) montrent toutes les deux que le taux de FSH est discordant avec le stade périménopausique dans lequel se trouve la patiente, en effet la patiente peut présenter un taux de FSH normal en post-

ménopause. Ebbiary et al. retrouvent également une élévation lente de la FSH avec des taux normaux par intermittence.

Le périménopause comporte trois stades : (i) la préménopause définie par des cycles menstruels réguliers durant les 12 derniers mois, (ii) la période de transition correspondant à la présence de cycles irréguliers lors des 12 derniers mois et (iii) la post-ménopause précoce définie par l'absence de menstruations durant les 12 derniers mois (6). Le terme climatérique a été abandonné pour définir la périménopause car il définissait à la fois la périménopause, la période de transition, la post-ménopause et permettait de décrire les symptômes (7).

II. Physiopathologie

A. Rappel : cycle menstruel chez la femme en âge de procréer

Le cycle menstruel de la femme en âge de procréer dure en moyenne 28 jours. Il débute à la puberté et ce jusqu'à la ménopause. Il se découpe en trois phases (8):

- La phase folliculaire, marquée par une production d'œstrogènes sécrétés par les follicules ovariens qui prolifèrent sous l'effet de la stimulation par la FSH. Les œstrogènes sont responsables de la prolifération de l'endomètre.
- L'ovulation, qui a lieu en moyenne au 14^{ème} jour, à la suite du pic de LH.
- La phase lutéale, le follicule se transforme en corps jaune et produit de la progestérone et de l'œstradiol. En l'absence de fécondation, ce dernier involue ce qui induit une chute du taux de progestérone et d'œstradiol conséquence des menstruations.

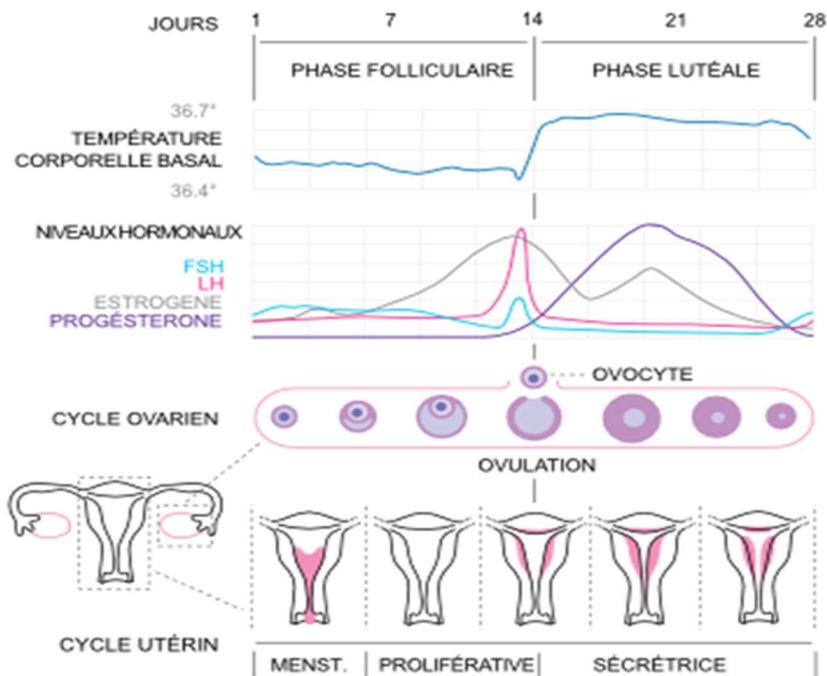


Figure 1 : Représentation schématique des étapes du cycle menstruel chez la femme en âge de procréer.

Issue de l'article du CNGOF sur le cycle menstruel (9).

B. Physiopathologie de la périménopause

Ce cycle se perturbe à la périménopause avec une instabilité de l'activité ovarienne. La périménopause peut être décomposée en deux phases : une phase d'hyperœstrogénie marquée par des cycles réguliers puis courts (i) et une phase d'hypo/ hyperœstrogénie marquée par des cycles irréguliers (ii) (10).

i. Phase d'hyperœstrogénie

La diminution du stock de follicules et la moindre capacité des cellules de la granulosa à répondre à la FSH sont responsables d'une diminution de la production d'inhibine B ce qui induit une augmentation de la libération de FSH. Cette augmentation de FSH

est responsable d'une maturation multifolliculaire responsable d'un raccourcissement progressif du cycle menstruel (11). Elle est également responsable d'une hyperoestradiolémie en phase préovulatoire et lutéale induisant une hyperoestrogénie. Au cours de cette phase, d'une part, le corps jaune est de moins bonne qualité et produit moins de progestérone, d'autre part, les follicules deviennent de plus en plus résistants à la FSH, mais de manière aléatoire responsable d'une irrégularité des cycles (12).

Cette hyperoestrogénie est responsable du syndrome prémenstruel marqué par : des mastodynies, une pesanteur pelvienne, une prise de poids par rétention hydrosodée, de troubles neurovégétatifs, tels que : troubles du transit, nausées, asthénie, malaises..., recrudescence de céphalées d'allure migraineuse et troubles de l'humeur à type de troubles anxieux, tels que : angoisse, irritabilité et agressivité (12).

ii. Phase d'hypoestrogénie

La résistance croissante des follicules à la FSH induit une diminution de la production d'œstrogène (13). Cette hypoestrogénie est responsable du syndrome climatérique associant : des bouffées vasomotrices, avec sueurs nocturnes, une sécheresse vaginale, des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil à type d'insomnie, une baisse significative de la libido, des troubles génito-urinaires tels que : recrudescence des cystites aiguës, incontinence urinaire d'effort, prolapsus... (12).

Tableau 1 : Symptômes et variations biologiques en fonction du stade de la périménopause
Adapté de l'article de Perez et al. (14).

Stade de la vie génitale	Transition ménopausique Précoce	Transition ménopausique Tardive	Post-ménopause Précoce	Post-ménopause Tardive
Durée	Variable	1-3 ans	3-6 ans	
Critère principal : fréquence du cycle menstruel	Modification persistante de la fréquence du cycle > 7 jours sur plusieurs cycles	Périodes d'aménorrhée > 60 jours	Aménorrhée définitive	Aménorrhée définitive
Critères biologiques supplémentaires	FSH variable AMH basse Inhibine B basse	FSH très variable FSH > 25UI/L Inhibine B basse	FSH très élevée AMH très basse Inhibine B très basse	FSH très élevée AMH très basse Inhibine B très basse
Symptômes		Symptômes climatiques probables	Symptômes climatiques très probables	Symptômes climatiques très probables

C. Classification hormonale de la périménopause

En 2012, une classification en dix stades du vieillissement reproductif fondée sur l'activité ovarienne a été proposée (classification STRAW) (15). Cette classification a pour but d'aider à déterminer le statut ovarien des femmes mais n'a pas fait l'objet

d'une validation médicale internationale. Cette classification distingue trois étapes dans la périménopause : la transition ménopausique précoce, la transition ménopausique tardive et la post-ménopause précoce.

Tableau 2 : Les dix stades du vieillissement reproductif en fonction de l'activité ovarienne.										
Issue de l'article de Harlow et al.(15).										
Stade	- 5	- 4	- 3b	- 3a	- 2	- 1	+ 1a	+ 1b	+ 1c	+ 2
Terminologie	PERIODE REPRODUCTIVE				TRANSITION MENOPAUSIQUE		POST-MENOPAUSE			
	Précoce	De pointe	Tardif		Précoce	Tardif	Précoce			Tardif
					Périménopause					
Durée	Variable				Variable	1-3 ans	2 ans	3-6 ans		
Principal critère :	Variable à régulier	Régulier	Régulier	Changement subtil de la durée du flux	Durée variable ≥ 7 jours entre les cycles consécutifs	Intervalle d'aménorrhée ≥ 60 jours				
Critères supplémentaires :										
FSH			Faible	Variable	↑ Variable	↑ > 25UI/L	↑ Variable	Stabilisée		
LH			Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible		
Inhibine B			Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible		
Nombre de follicules antraux			Faible	Faible	Faible	Faible	Très faible		Très faible	
Symptômes						Symptômes vasomoteurs probables	Symptômes vasomoteurs très probables		Atrophie urogénitale	

En dépit de ces éléments, J. Bringer, E. Renard et P. Lefebvre, rappellent que : « La périménopause se prête mal à une définition et à une classification dont les caractères figés sont très vite mis en défaut par l'expérience individuelle avec une grande variabilité de l'âge de survenue, de la durée, de la chronologie du déséquilibre hormonal, de l'intensité et de l'intermittence des symptômes. » (1).

III. Épidémiologie

A. Prévalence dans le monde et en France

Il n'existe pas d'estimation de la prévalence de la périménopause au niveau mondial. La périménopause touche 2,3 millions de femmes entre 45 et 50 ans en France (16).

B. Age moyen

Il n'existe de consensus : ni sur l'âge moyen, ni sur la durée de la périménopause. L'âge moyen de la périménopause serait estimé à 45,5 ans. Selon A. Treloar et al.(17), l'âge moyen est de 45,5 ans et la durée moyenne de 6,25 ans, alors que pour McKinlay et al. (18) l'âge moyen de début de la périménopause est de 47,5 ans et la durée moyenne de 3,8 ans.

C. Prévalence des symptômes

Il s'agit d'une période de durée variable, en moyenne quatre ans, correspondant à la baisse progressive de la fonction exocrine ovarienne avec baisse de l'ovulation, mais maintien de la fonction endocrine de manière dissociée.

En termes de prévalence des patientes en périménopause symptomatique, selon l'article de Li. R et al. (6) sur une cohorte de 1062 patientes, 10,92% étaient symptomatiques et le pourcentage augmentait de manière significative avec l'âge. De

même, l'article de Grigoriou. V et al (19) mettait en évidence que sur une cohorte de 1025 femmes grecques en péri-ménopause, 29.8% soit une femme sur trois présentaient des symptômes modérés à sévères.

Selon le Conseil National des Gynécologues et des Obstétriciens Français (CNGOF) : 50% des femmes présentent des bouffées de chaleur et/ou des troubles de l'humeur, 30% des insomnies, 20% des troubles de la libido (20).

IV. Diagnostic

A. Symptomatologie

Les symptômes de la péri-ménopause sont multiples, dépendants des fluctuations hormonales : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, diminution de la libido, sécheresse vaginale, troubles du cycle, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, fatigue, irritabilité, perte de cheveux, rétention hydrosodée, perte de mémoire, lipothymie, prise de poids, troubles du rythme, mastodynies, migraine, douleurs articulaires, allergies.

De manière générale, les symptômes fréquemment rencontrés sont : des bouffées de chaleur chez 80% des patientes, des symptômes vaginaux et urinaires chez un tiers des patientes, des troubles du sommeil et des troubles de l'humeur chez 37% des patientes, enfin 77% des patientes rapportent trois épisodes au moins de saignements de dix jours ou plus (21).

Le pourcentage de patientes symptomatiques évolue selon le stade péri-ménopausique : les bouffées de chaleur touchent 4% des femmes en période de transition précoce pour atteindre 79% de patientes en post-ménopause précoce (22). Les troubles de l'humeur sont présents chez 29% des patientes en période de

transition et 34% en post-ménopause précoce. Le taux de troubles du sommeil est majoré chez les femmes en périménopause avec 31% des patientes (22), de même l'entrée en périménopause est responsable d'une majoration des troubles sexuels pour 88% des patientes (22,23).

B. Diagnostic

Le diagnostic est clinique. Au cours de la périménopause, les variations hormonales de FSH et d'œstradiol sont importantes d'un mois à l'autre et ont donc peu d'intérêt dans le diagnostic. Certaines études vont jusqu'à dire que les dosages hormonaux n'ont pas leur place dans le diagnostic de la périménopause (18). Par conséquent, la périménopause doit être évoquée devant des troubles du cycle associés à un syndrome prémenstruel et/ou à des signes de carences oestrogéniques (24).

La symptomatologie est marquée par une grande variabilité interindividuelle dans la présence et l'importance des symptômes.

Selon certaines études notamment celle de Pimenta et al. (25), les événements négatifs et l'isolement seraient responsables d'une perception plus sévère des symptômes. Cependant, les facteurs responsables d'une périménopause symptomatique ou non sont encore inconnus.

Selon C Prior (26), 20% des patientes feront appel de manière répétée à leur médecin traitant au cours de cette période de vie pour des symptômes vécus comme déroutants ; 45% des patientes rapportent une altération de leur qualité de vie au cours de la périménopause (27).

V. Traitement

Selon les recommandations de 2004, d'un groupe d'experts international avec pour représentant français le Docteur Maudelonde, il est recommandé de traiter uniquement les femmes symptomatiques (28). Deux catégories de thérapeutiques sont disponibles : le traitement hormonal et les traitements non hormonaux.

A. Traitement hormonal

Le traitement de la périménopause symptomatique repose sur deux schémas thérapeutiques : soit les progestatifs seuls : prégnane ou norprégnane, soit une association oestroprogestative.

Les progestatifs seuls sont indiqués lors de la phase d'hyperoestrogénie pour réguler les troubles menstruels. Ils sont introduits du seizième jour au vingt-cinquième jour dans le cadre de troubles menstruels et débutés à partir du treizième jour dans le cas de signes d'hyperoestrogénie prédominants.

Le traitement oestroprogestatif dit traitement de freinage-substitution est indiqué lors de la période d'alternance hypo/hyperoestrogénie. Quel que soit le schéma thérapeutique, ce traitement ne peut être introduit en cas de contre-indication absolue, dont la liste figure dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : Tableau des contre-indications absolues aux traitements hormonaux	
Contre-indications absolues aux oestroprogestatifs	Contre-indications absolues aux progestatifs
Antécédent personnel de pathologie thrombo-embolique	Accident thrombo-embolique récent
Antécédent familial de pathologie thrombo-embolique au 1 ^{er} degré	Cancer du sein
Antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral	Cancer de l'endomètre
Thrombophilie acquise ou constitutionnelle	Insuffisance hépatique
HTA traitée ou non	Méningiome
Antécédent personnel de pathologie coronarienne	
Tabagisme ≥ 10-15 cigarettes/jour	
Diabète avec ou sans complications vasculaires	
Antécédent personnel de cancer du sein	
Migraine d'autant plus s'il existe des auras	
Hépatopathies sévères	
Maladies oestrogéno-dépendantes (lupus, otospongiose...)	

Il est à noter qu'en France en 2017, 60 000 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués dont 22% sont diagnostiqués avant 50 ans (29). De même en 2015, selon l'Association National de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA) le tabagisme touche 25% des femmes (30). En France, 14% des femmes de plus de 40 ans sont atteintes d'un diabète type 2. (31). La migraine touche près de 5 millions de femmes en France. (32).

Le traitement hormonal comporte à la fois des contre-indications et des effets indésirables. En effet, l'étude de Beral et al (33) fait état d'une augmentation de 9,6% du cancer du sein pour une utilisation durant dix ans d'oestrogène avec prise de progestérone de manière intermittente. Cette étude est corroborée par l'étude de Marjoribanks et al. (34) qui retrouve également une augmentation du risque de cancer du sein de 23‰ chez les patientes en périménopause et de 4‰ le risque de

pathologies coronariennes. En revanche, on retrouve une diminution du risque de démence à 10‰ et du risque de fracture à 86‰.

Il se pose alors la question des thérapeutiques à disposition des médecins, et notamment des médecins généralistes acteurs du système de soins primaires, pour traiter ces femmes contre-indiquées ou refusant un traitement hormonal, mais présentant des symptômes de la périménopause dégradant leur qualité de vie au quotidien.

B. Traitements non hormonaux

L'OMS a pour objectif de promouvoir la médecine traditionnelle ou médecine alternative dans les soins primaires. La soixante deuxième assemblée mondiale de la santé, ayant eu lieu le 22 mai 2009, rappelle que selon la déclaration d'Alma Alta de 1978 : « Les soins de santé primaires font appel tant à l'échelon local qu'à celui des services de recours aux personnels de santé - médecins - infirmières - sages-femmes - auxiliaires et agents communautaires, selon le cas, ainsi que, s'il y a lieu, praticiens traditionnels ». Selon l'OMS, « la médecine traditionnelle est l'un des moyens à la disposition des services de soins en santé primaires qui pourraient contribuer à améliorer les résultats sanitaires » (35). Selon l'article de Maida Taylor (36), les traitements non hormonaux de la périménopause sont :

- Les traitements pharmacologiques,
- Les herbes médicinales,
- Les médecines alternatives : acupuncture, homéopathie, médecine tibétaine...,
- Les applications bioélectromagnétiques : électroacupuncture, électrostimulation, fluides électromagnétiques...

- La médecine manuelle : chiropraxie, ostéopathie, réflexologie...
- Le *mind body control* : dance thérapie, méditation, yoga, musique thérapie, hypnose...
- La nutrition, les diètes, le changement de modes de vie.

L'utilisation de médecines complémentaires est répandue chez les patientes en péri-ménopause. Selon l'article de Nelson et al. 22% des patientes utilisent un traitement alternatif pour gérer leurs symptômes (37). H.J. Kang, R. Ansbacher et M.M. Hammoud (38) font part de 40% de patientes utilisant des médecines complémentaires dont 80% pour les symptômes ménopausiques. Selon l'article de Seidl et al. (39), les femmes utilisant ces médecines alternatives ont pour principales motivations : une certaine efficacité et l'aspect supposé sécuritaire de par leur origine naturelle.

VI. Objectif

S'il existe de nombreuses thérapeutiques non hormonales disponibles dans le traitement symptomatique de la péri-ménopause, à notre connaissance, il n'existe pas de revue de littérature réunissant des données sur les médecines complémentaires pouvant être utilisées pour leur efficacité sur un ou plusieurs symptômes de la péri-ménopause.

L'objectif de ce travail est d'effectuer une revue de littérature à partir des études disponibles en anglais et en français sur les différentes thérapeutiques disponibles dans le traitement des patientes en péri-ménopause symptomatique.

MATERIEL ET METHODES

I. Source de données

Une revue systématique de la littérature a été menée à partir des moteurs de recherche : *PubMed, Google Scholar et Science Direct*.

L'article « *Alternative medicine and the perimenopause an evidence-based review* », publié en 2002 dans la revue *Obstetrics and gynecology clinics* a été le fil conducteur concernant les traitements non hormonaux de la périménopause. Seule publication regroupant l'ensemble des traitements non hormonaux de la périménopause.

Les recherches ont été effectuées pour chacun des traitements proposés dans cette publication.

Les mots clés utilisés sont en rapport avec les différents symptômes de la périménopause : *Perimenopause, Menstrual irregularities, Mastalgia, Premenstrual syndrome, Hot flashes, Vasomotor symptoms, Genitourinary symptoms, Vaginal dryness, Migraine, Night sweats, Insomnia, Menopausal transition*.

Ces mots clés ont été utilisés seuls ou associés avec les mots clés en rapport avec les thérapies alternatives : *Alternative medicine, Alternative therapy, Alternative to HRT, Alternative treatment for perimenopause* en utilisant les opérateurs booléens : « AND » et « OR » permettant de construire les équations suivantes :

- (*"perimenopause" [MeSH Terms] OR "perimenopause"[All Fields]*)
AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]),

- (*"perimenopause"* [MeSH Terms] OR *"perimenopause"*[All Fields]) AND (*"complementary therapies"*[MeSH Terms] OR (*"complementary"*[All Fields] AND *"therapies"*[All Fields]) OR *"complementary therapies"*[All Fields] OR (*"alternative"*[All Fields] AND *"therapy"*[All Fields]) OR *"alternative therapy"*[All Fields]).

Les mots clés utilisés et non retenus car ne permettant pas de trouver de nouvelles études mais des doublons avec les précédentes recherches sont :

- ((*"perimenopause"* [MeSH Terms] OR *"perimenopause"*[All Fields]) AND (*"therapy"*[Subheading] OR *"therapy"*[All Fields] OR *"therapeutics"*[MeSH Terms] OR *"therapeutics"*[All Fields])) NOT *hormonal*[All Fields],
- (*perimenopause therapy*) NOT *hormone*,
- (*"perimenopause"*[MeSH Terms] OR *"perimenopause"*[All Fields]) NOT (*hormonal*[All Fields] AND (*"therapy"*[Subheading] OR *"therapy"*[All Fields] OR *"therapeutics"*[MeSH Terms] OR *"therapeutics"*[All Fields])).

Les sources citées dans chaque article sélectionné ont également été considérées.

II. Sélection des études

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion des articles dans la revue systématique ont été :

- Articles en français ou en anglais ;

- Articles publiés de 2004 à 2018 ;
- Femme de plus de 40 ans ;
- Echantillon supérieur ou égal à 70 patientes dans l'étude.

La date limite de 2004 pour le choix des articles a été décidée en lien avec la date de la dernière publication des recommandations d'un groupe d'experts international sur la prise en charge de la périménopause qui date de février 2004.

Le choix de l'âge des patientes a été établi selon l'âge retrouvé dans les publications concernant la périménopause, avec pour notion un début des symptômes en lien avec la diminution du stock folliculaire et de la production d'inhibine B qui s'accélèrent à partir de 40 ans.

Il n'y a pas de restriction quant au type d'étude incluse : observationnelle, expérimentale, revues de littérature.

Les articles ont été présélectionnés à la lecture de leur titre et *abstract*. Les articles ne répondant pas aux critères de sélection ont été exclus. Une évaluation méthodologique de chaque article répondant aux critères d'inclusion a été réalisée.

B. Evaluation de la qualité méthodologique

Les articles ont été évalués sur leur qualité méthodologique selon la grille de qualité correspondant au type d'étude :

- Grille CONSORT, essai randomisé ;
- Grille STROBE, étude observationnelle ;
- Grille PRISMA, revue de littérature et méta-analyses.

L'absence du calcul a priori du nombre de participantes nécessaires a été un critère éliminatoire d'emblée, ce manque de calcul étant considéré comme un biais majeur pour une étude.

Les études ont été gardées selon les dispositions suivantes :

- Les articles d'études expérimentales ont été gardés s'ils remplissaient au moins 11 critères sur 25 de la grille CONSORT ;
- Les articles d'études observationnelles ont été gardés s'ils remplissaient au moins 11 critères sur 22 de la grille STROBE ;
- Les articles de revues de littérature ont été gardés s'ils remplissaient au moins 12 critères sur 27 de la grille PRISMA.

J'ai déterminé de manière arbitraire le nombre de critères de sélection à remplir pour chaque grille.

III. Extraction des données

Les informations extraites ont été les suivantes :

- Critères de publication : titre, année de publication, auteur, type de publication ;
- Caractéristiques des sujets : nombre de participantes, âge, statut hormonal ;
- Le type d'intervention : médecine complémentaire, hormonal, allopathie, contre placebo ou non ;
- Le critère de jugement principal (*outcome*) ;
- Les résultats de l'étude.

L'ensemble de ces étapes a été réalisé par une seule personne.

RESULTATS

I. Résultats généraux

Deux-cent-douze articles ont été repérés. Après lecture de l'abstract, 112 articles ont été présélectionnés. Soixante-dix d'entre eux respectaient les critères de sélection. Au total, 31 articles ont pu être analysés après évaluation selon les grilles de qualité. La grande majorité des études ont été menées contre placebo.

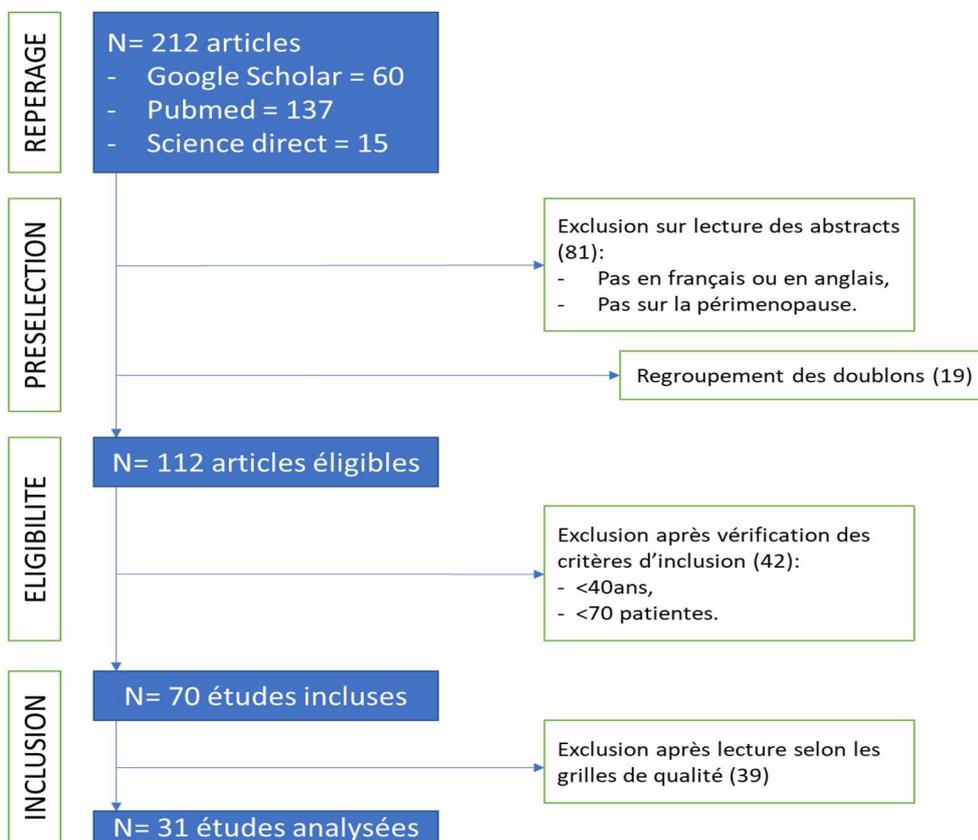


Figure 2 : Diagramme de flux pour l'inclusion et l'exclusion des études

II. Tableau des résultats regroupant les thérapeutiques selon les symptômes

Tableau 4 : Résultats des thérapeutiques selon les symptômes						
ARTICLE	ANNEE	POPULATION	TYPE D'ETUDE	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	TRAITEMENT DE REFERENCE	RESULTATS
BOUFFEES DE CHALEUR						
ACUPUNCTURE						
<i>Acupuncture for menopausal hot flushes (Review).</i>	2013 Bodin et al.	Patientes en périménopause, ménopause et post ménopause de tout âge.	Revue de littérature des études randomisées contrôlées.	Changement dans la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur évaluées de manière subjective par les patientes à partir d'un <i>daily dairies</i> tout système d'évaluation objectif et validé ou autres moyens de mesures des symptômes vasomoteurs.	Pas d'intervention.	Efficacité de l'acupuncture par rapport à l'absence de traitement selon une analyse de cinq études. La différence moyenne standardisée (SMD) avec un intervalle de confiance de 95% était de -0,50, 95 CI -0,69 à -0,31, pour 463 femmes.
<i>Trajectories of Response to Acupuncture for Menopausal Vasomotor Symptoms : the Acupuncture in Menopause (AIM) study.</i>	2017 Avis et al.	209 patientes de 45 à 60 ans présentant au moins quatre symptômes vasomoteurs par jour. La périménopause est définie comme l'absence de règles depuis trois mois ou plus, la post ménopause comme une aménorrhée de	Etude randomisée contrôlée en deux bras parallèles sur deux sites.	Pourcentage de changement de la fréquence des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes mesurées selon le « <i>daily diary of hot flashes</i> » par rapport au taux de base des symptômes vasomoteurs déclarés par les patientes.	Soins habituels non définis.	Diminution de 47% de la fréquence des bouffées de chaleur chez la plus grande partie des femmes de l'étude pour quatre trajets d'acupuncture.

		plus de 12 mois. Les patientes ayant une ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie ont été classées dans la catégorie ménopause chirurgicale.				
PHYTOTHERAPIE						
<i>Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women : a randomized, double-blind, placebo-controlled study.</i>	2010 Abdali et al.	Patientes entre 45 et 55 ans, recrutées dans un centre médical de l'hôpital Zeinabich d'Iran en 2008, présentant des bouffées de chaleur au moins trois par jour en préménopause, péri ou post-ménopause et présentant des plaintes non traitées depuis au moins deux mois. Elles doivent également avoir un taux de FSH>40mUI/ml La préménopause est définie comme des cycles réguliers dans les trois	Randomisée, contrôlée, contre placebo, double aveugle.	La diminution de la sévérité des bouffées de chaleur et de la durée des bouffées de chaleur sur 24 heures. Les symptômes étaient classés selon une échelle numérique de gravité : 0 absence, 1 légers, 2 modérés, 3 sévères.	Placebo.	Diminution significative de la durée, du nombre de bouffées de chaleur au bout de deux mois de traitement avec p<0,001.

		derniers mois, la péri-ménopause trois à 11 mois d'aménorrhée ou des cycles irréguliers et la post-ménopause 12 mois ou plus d'aménorrhée.				
<i>A randomized, double-blind, controlled trial of a Chinese herbal formula (Er-Xian decoction) for menopausal symptoms in Hong Kong perimenopausal women.</i>	2013 Zhong et al.	108 patientes hongkongaises ont été randomisées. Elles ont été suivies pendant 12 semaines de traitement. L'étude ayant inclus 101 : patientes ; 51 dans le groupe placebo et 50 dans le groupe traitement. Les patientes étaient des femmes chinoises, de 45 à 55 ans, avec des cycles menstruels irréguliers d'au moins trois mois ou une aménorrhée de plus de trois mois durant la dernière année, présentant bouffées chaleurs	Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.	Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur à partir d'un score établi par la sévérité des bouffées de chaleur à laquelle était assignée un chiffre : 1 légères, 2 modérées, 3 sévères, 4 très sévères multiplié par la fréquence journalière des bouffées de chaleur.	Placebo.	Diminution significative du score calculé dans le groupe ER xian de 19,6 (6,6) à 4,9 (7,8) par rapport au groupe placebo de 16,6 (5,4) à 7,0 (6,4) en 12 semaines de traitement (P = 0,02).

		avec un <i>Menopause rating scale score (MRS)</i> ≥ 18. Les patientes ne devaient pas avoir utilisées de traitement hormonal ou de thérapie chinoise dans les trois derniers mois avant l'inclusion dans l'étude.				
<i>Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders : a double-blind placebo-controlled clinical trial.</i>	2005 Kleiner et al.	129 patientes ont été randomisées en péri-ménopause ou post-ménopause précoce, de 45 à 60 ans et présentant ≥ 3 bouffées de chaleur par jour. Elles devaient également avoir un examen gynécologique normal et au moins un ovaire fonctionnel.	Etude prospective, randomisée, contre placebo, double aveugle, en bras parallèles, multicentre, ratio 2 : 1 pour les patientes traitées.	Critère de jugement double : évaluation de l'importance et de la sévérité des bouffées de chaleur à partir d'un score pondéré hebdomadaire prenant en compte la sévérité et le nombre de bouffées de chaleur et à partir du <i>Kupperman Index</i> .	Placebo.	Décroissance parallèle non significative entre le <i>black cohosh</i> et le placebo, il existait une décroissance parallèle dans les deux groupes aussi bien pour le score pondéré que pour le <i>Kupperman</i> .
LES ANTIDEPRESSEURS						
<i>Newer Antidepressants and Gabapentin</i>	2009 Loprinzi et al.	Patientes des études sélectionnées en	Une revue de littérature de dix études	Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur.	Placebo	Diminution de l'intensité des bouffées de chaleur de 33% pour la venlafaxine ,13% à

<p><i>for Hot Flashes : An Individual Patient Pooled Analysis.</i></p>		<p>périménopause, ménopause ou post-ménopause.</p>	<p>expérimentales en double aveugle randomisées et contre placebo évaluant les nouveaux antidépresseurs et la gabapentine.</p>			<p>41% pour la paroxétine, 13% pour la fluoxétine, 9% à 18% pour la sertraline et de 35% à 38% pour la gabapentine.</p>
<p><i>Paroxétine is an effective treatment for hot flashes : results from a prospective randomized clinical trial.</i></p>	<p>2005 Stearns et al.</p>	<p>Recrutement dans six centres des Etats-unis, 152 patientes présentant 14 bouffées de chaleur par semaine depuis au moins un mois, de plus de 18ans avec ou sans antécédent de cancer du sein, ne souhaitant pas ou ne pouvant prendre un traitement hormonal.</p>	<p>Etude contre placebo, double aveugle, randomisée, double cross over, stratifiée.</p>	<p>Pourcentage de réduction du nombre des bouffées de chaleur et du score composite par rapport au score initial correspondant à la première semaine mesuré à la 5^{ème} et 9^{ème} semaine.</p>	<p>Placebo.</p>	<p>Diminution de la fréquence des bouffées de chaleur de 40,6% pour une prise quotidienne de 10mg de paroxétine contre 13,7% pour le placebo avec $p=0,0006$ et une diminution de 51,7% contre 26,6% pour une prise de 20mg de paroxétine contre placebo avec $p=0,002$ au bout de 9 semaines. Le score composite diminuait également de manière significative avec une diminution de 45,6% contre 13,7% pour la paroxétine 10mg, $p=0,0008$ et 56,1% contre 28,5% pour la paroxétine 20mg, $p<0,001$. L'étude ne montrait pas de différence significative de diminution de fréquence des bouffées de chaleur entre une prise quotidienne de 10mg ou de 20mg de paroxétine.</p>

<p><i>Sertraline to treat hot flashes : a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population.</i></p>	<p>2006 Gordon et al.</p>	<p>102 patientes de 40 à 65 ans présentant des bouffées de chaleur et ne prenant ni traitement hormonal ni antidépresseurs.</p>	<p>Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.</p>	<p>Diminution du nombre et de la sévérité des bouffées de chaleur.</p>	<p>Placebo.</p>	<p>Diminution du nombre de bouffées de chaleur par semaine de 2,8 chez les patientes traitées par sertraline 50mg contre placebo à partir de 8 semaines d'utilisation avec $p=0,007$ pour un intervalle à 95% (0,8- 4,9). Pas de diminution de la sévérité des bouffées de chaleur.</p>
<p><i>Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women : A Randomized Controlled Trial.</i></p>	<p>2011 Freeman et al.</p>	<p>Patientes de 40 ans à 62 ans en péri ménopause (aménorrhée ≥ 60 jours durant l'année précédente) ou post-ménopause (aménorrhée ≥ 12 mois depuis les dernières règles) ou hystérectomie avec ablation d'un ou des deux ovaires avec $FSH > 20 \text{ mUI/ml}$ et $\text{œstradiol} \leq 50 \text{ pg/ml}$, globalement en bonne santé et présentant ≥ 4 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par jour</p>	<p>Etude randomisée, contre placebo, double aveugle, bras parallèles.</p>	<p>Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes par jour rapportées par les patientes sur leur <i>daily diary</i>.</p>	<p>Placebo.</p>	<p>Diminution de la fréquence des bouffées de chaleur par jour sous escitalopram 10mg au bout de 8 semaines. Moyenne de 9,78 bouffées de chaleur par jour diminue à 5,26 bouffées par jour sous escitalopram contre 6,43 par jour sous placebo avec $p < 0,001$. Diminution de la sévérité des bouffées de chaleur de 2,17 à 1,63 sous escitalopram avec $p < 0,001$.</p>

		sur une période de trois semaines.				
<i>Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes : a randomized controlled trial.</i>	2007 Grady et al.	121 patientes de 40 à 60 ans présentant ≥ 14 bouffées de chaleur par semaine et motivées par la prise de sertraline.	Etude randomisée, contrôlée, double aveugle.	Le pourcentage de changement dans la fréquence des bouffées de chaleur et dans le score moyen obtenu par division de la sévérité par le nombre de bouffées de chaleur quotidiennes rapportées sur leur calendrier.	Placebo.	Pas de différence significative dans la diminution de la fréquence des bouffées de chaleur chez les femmes traitées par sertraline contre placebo avec une diminution de 38% avec placebo contre 39% avec sertraline, p= 0,95 de même pour le score moyen avec p=0,86. Augmentation des effets secondaires sous sertraline contre placebo.
ACTIVITE PHYSIQUE						
<i>Exercise for vasomotor menopausal symptoms.</i>	2014 Daley et al.	Patientes en périménopause définie par des irrégularités menstruelles durant les 12 mois précédents ou post-ménopause spontanée ou chirurgicale définie par une aménorrhée ≥12 mois, présentant des symptômes vasomoteurs.	Revue de littérature d'études randomisées et contrôlées.	Efficacité sur la fréquence et la sévérité des symptômes.	Activité habituelle.	Pas de différence significative dans la baisse de la sévérité et de la fréquence des bouffées de chaleur entre exercice physique et placebo. Pas de diminution significative des bouffées de chaleur chez les patientes réalisant une activité physique par rapport au traitement hormonal ou au yoga.
<i>Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life : a</i>	2012 Luoto et al.	351 patientes de 40 à 63 ans présentant des bouffées de	Etude randomisée contrôlée.	Nombre de bouffées de chaleur selon le questionnaire WHQ (<i>Women's Health Questionnaire</i>).	Activité habituelle.	Diminution non significative du nombre de bouffées de chaleur dans le groupe activité physique contre placebo.

<i>randomized controlled trial.</i>		chaleur, aménorrhée depuis 6 à 36 mois, sédentaires (activité moins de deux fois par semaine) BMI<35kg/m2.				
<i>Efficacy of yoga for vasomotor symptoms : A randomized controlled trial.</i>	2014 Newton et al.	1341 patientes en péri-ménopause ou ménopauses, FSH>20mUI/ml et oestradiol≤50pg/ml, recrutées dans trois sites Indianapolis, Seattle et Oakland de 40 à 62 ans présentant ≥ 14 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine depuis au moins trois semaines, en bonne santé.	Etude randomisée, contrôlée, multisites.	Evaluation de la fréquence des symptômes vasomoteurs selon le <i>daily diary</i> .	Activité habituelle.	Pas de diminution significative de la fréquence des bouffées de chaleur dans le groupe yoga contre une activité quotidienne au bout de six semaines, p=0,119 de même au bout de 12 semaines avec p=0,417.
METRORRAGIES						
<i>Chinese herbal medicines for the treatment of non-structural abnormal uterine bleeding in</i>	2018 Shang et al.	Patientes en péri-ménopause avec un diagnostic de saignement utérin anormal.	Revue de littérature ayant analysée 15 études randomisées, contrôlées.	Normalisation du taux d'hémoglobine et des cycles menstruels.	Traitement hormonal.	Efficacité de la médecine chinoise par rapport au traitement hormonal de manière significative RR 1,20; 95% CI 1,06 à 1,34; P =0,003.

<i>perimenopause : A systematic review and a meta-analysis.</i>						
LES SYMPTOMES GLOBAUX DE LA PERIMENOPAUSE						
PHYTOTHERAPIE						
<i>Effect of Low-dose French Maritime Pine Bark Extract on Climacteric Syndrome in 170 Perimenopausal Women A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial.</i>	2013 Kohama et al.	170 patientes taiwanaises de 42 à 58 ans présentant des cycles irréguliers avec symptômes climactériques selon le WHQ avec une mammographie normale ainsi qu'un endomètre et un col sains.	Etude randomisée, contrôlée, double aveugle, contre placebo en bras parallèles.	Diminution des symptômes climactériques selon le WHQ.	Placebo.	Diminution significative avec $p < 0,05$ des bouffées de chaleur et des troubles du sommeil dans le groupe traité par une prise journalière de pycnogéol 30mg contre placebo.
<i>Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints : a randomized trial.</i>	2006 Uebelhack et al.	Patientes de 45 à 60 ans présentant des symptômes climactériques depuis au moins trois mois et un score <i>Hamilton</i> de dépression de 15 à 23 points.	Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle.	Evaluation de l'impact de l'association sur les symptômes climactériques selon le <i>Menopause rating scale (MRS)</i> .	Placebo	Baisse significative du score de l'échelle d'évaluation de la ménopause ou <i>MRS</i> avec $p < 0,001$ chez les patientes traitées par l'association de 70mg de <i>St John's wort extract</i> et de 3,75mg de <i>black cohosh</i> à partir de huit semaines et de même au bout de 16 semaines.
<i>A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of</i>	2016 Fu et al.	Patientes recrutées à l'hôpital universitaire de Taijin. patientes en	Etude randomisée, en double aveugle,	Evaluation de l'amélioration de la qualité de vie avec le <i>MENQOL</i> questionnaire (<i>The Menopause Specific Quality of Life</i>).	Placebo.	Baisse significative des bouffées de chaleur avec $p < 0,05$ dans le groupe traité par la formule DZQE

<i>Chinese herbal medicine granules for the treatment of menopausal symptoms by stages.</i>		périménopause ou post-ménopause. Pour les patientes en périménopause : de 40 à 60 ans présentant 14 bouffées de chaleur par semaine depuis quatre semaines et des troubles du cycle menstruel depuis au moins trois mois.	contrôlée contre placebo.			(association de sauge rouge, anemarrhena, eucommia ulmoide et psoralia corylifolia) contre placebo. Les autres formules médicinales n'avaient pas d'impact significatif. Il n'a pas été montré d'efficacité significative de la formule DZQE sur les autres symptômes.
<i>Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms : a randomized, controlled trial publiée en 2009.</i>	2009 Van Die et al.	Patientes recrutées à Melbourne de 40 à 60 ans en ménopause ou péri-ménopause tardive soit des cycles irréguliers de plus de trois mois et présentant ≥ 4 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par 24h et un score de 20 et plus selon le <i>Greene Climacteric Scale (GCS)</i> .	Etude randomisée, contrôlée, double aveugle, contre placebo, en bras parallèles.	Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur.	Placebo.	Diminution dans les deux groupes des bouffées de chaleur et des symptômes dépressifs sans différence significative, p=0,42.
MASSAGES						
<i>Effect of Gua sha therapy on perimenopausal</i>	2017 Fang et al.	Patientes de 40 à 60 ans provenant de la région de	Etude randomisée, contrôlée,	Evaluation de la qualité de vie par <i>MENQOL</i> questionnaire, des symptômes de la périménopause avec	Phytothérapie seule.	Diminution significative avec p<0,05 des bouffées de chaleur, paresthésie, insomnie,

<p><i>syndrome : a randomized controlled trial.</i></p>		<p>Jiangsu en Chine présentant des troubles menstruels depuis au moins trois mois ou une aménorrhée de deux à 12 mois et présentant des symptômes : vasomoteurs, somatiques (insomnie, fatigue, migraine, paresthésie), psychologiques (nervosité, mélancolie), ou des symptômes urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, infections urinaires).</p>	<p>ouverte, prospective.</p>	<p>le <i>Kupperman Index</i> et des dosages hormonaux.</p>		<p>nervosité, syndrome dépressif, fatigue et migraine dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Le <i>Kupperman Index</i> était modifié de manière significative avec $p < 0,01$ en faveur du groupe traitement, différence de 4,86 +/- 6,15 sauf pour les symptômes sexuels. La qualité de vie était améliorée avec un score <i>MENQOL</i> différent de 4,46 +/- 7,82 avec $p < 0,01$. Il n'y avait pas de différence significative sur les taux hormonaux.</p>
<p>ACTIVITE PHYSIQUE</p>						
<p><i>Efficacy of Exercise for Menopausal Symptoms : A Randomized Controlled Trial.</i></p>	<p>2014 Sternfeld et al.</p>	<p>Patientes de 40 à 62 ans présentant ≥14 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine durant trois mois consécutifs avec au moins quatre</p>	<p>Randomisée, contrôlée.</p>	<p>Evaluation de la fréquence des bouffées de chaleur à partir du <i>dialy diary</i>.</p>	<p>Exercice habituel.</p>	<p>Diminution des bouffées de chaleur de 2,4 par jour non significatif avec $p = 0,47$.</p>

		épisodes sévères par semaine, en péri-ménopause tardive ou post-ménopause, recrutées sur trois sites Oakland, Indianapolis et Seattle, avec FSH>20mUI/L et œstradiol<50pg/ml.				
<i>Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome : a randomized control study.</i>	2008 Chattha et al.	Les patientes ont été recrutées à partir de 14 centres de recherche sur le yoga en Inde. Les patientes ont de 40 à 55 ans en péri-ménopause avec une FSH ≥15 mUI/ml le 6 ^{ème} jour du cycle si régulier ou présentant des cycles irréguliers ou une aménorrhée.	Etude randomisée, contrôlée, prospective.	Evaluation des symptômes vasomoteurs, de la mémoire et de la concentration à partir d'une <i>check-list</i> , du <i>SLCT</i> et du <i>PGIMS</i> (ensemble de 10 tests : 8 verbaux, 1 géométrique et 1 sur la reconnaissance d'objets).	Autres activités physique une heure par jour, cinq fois par semaine durant huit semaines.	Efficacité supérieure du yoga par rapport à une autre activité physique sur la mémoire ancienne, l'attention et la concentration, le rappel immédiat, la rétention verbale et la reconnaissance avec p<0,001. L'absence d'efficacité des activités physiques sur la mémoire récente et le rappel visuel. Une efficacité sans différence entre le yoga et les autres activités physiques sur l'équilibre mental et le rappel différé.
ALIMENTATION						
<i>Efficacy of Omega-3 Treatment for Vasomotor Symptoms : A Randomized Controlled Trial.</i>	2014 Cohen et al.	Patientes recrutées à Oakland, Seattle et Indianapolis de 40 à 62 ans en péri-ménopause soit une aménorrhée de 60	Etude randomisée, contrôlée, contre placebo.	La fréquence des symptômes vasomoteurs à partir du <i>daily dairy</i> .	Placebo.	Absence d'effets significatifs de la consommation d'oméga 3 sur les symptômes de la péri-ménopause avec p=0,28.

		jours au plus l'année précédente ou en post-ménopause soit une aménorrhée de 12 mois depuis le dernier cycle ou une hystérectomie avec FSH>20mUI/mL et présentant ≥14 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine dont quatre épisodes sévères par semaine.				
<i>The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition : a pilot randomized trial.</i>	2017 Villa et al.	Patientes recrutées à Rome en période de transition selon la classification STRAW et présentant des symptômes.	Etude pilote randomisée, bras parallèles, non aveugle.	Evaluer l'efficacité de Zemiar® sur les symptômes de la périménopause à partir du score modifié de <i>kupperman</i> à six mois.	Placebo.	Diminution significative des bouffées de chaleur, des insomnies, de l'irritabilité et de la fatigue dans le groupe supplémenté par Zemiar® (passiflore officinale, soja, calcium, magnésium, vitamine K et D, resveratrol (polyphénol présent dans le raisin), quercetine) par rapport au groupe témoin avec p<0,001 à six mois.
<i>New equol supplement for relieving menopausal</i>	2009 Ishiwata et al.	134 Patientes japonaises de 40 à 59 ans en périménopause ou	Etude randomisée, double aveugle, contre placebo.	Evaluation de l'impact sur les symptômes de la ménopause à partir des questionnaires <i>Greene Climacteric Scale</i> et <i>Menopausal Symptoms Scale</i> .	Placebo.	Le groupe traité par prise de capsule de 10mg d'huile de soja trois fois par jour présentait une diminution

<i>symptoms : Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women.</i>		ménopause recrutées sur la notion de changement de cycles dans les 12 derniers mois.				significative de l'anxiété, de la fatigue, une augmentation de la vigueur ainsi qu'une diminution significative des signes vasomoteurs par rapport au groupe placebo avec $p < 0,05$.
DEPRESSION						
<i>Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy : a randomized control study.</i>	2008 Chattha et al.	201 Patientes de 45 à 55 ans indiennes présentant des symptômes de la ménopause avec cycles irréguliers ou arrêtés ou cycle régulier avec $FSH > 15 \text{ mUI/ml}$ au 6 ^{ème} jour.	Etude randomisée, contrôlée en deux bras parallèles, prospective.	Evaluation de l'effet du yoga thérapie à partir du <i>Greene Climacteric Scale</i> et le <i>Perceveid Stress Scale</i> .	Activité physique comprenant : marche rapide 10 minutes, étirements 10 minutes, repos 25 minutes et lecture 15 minutes une heure par jour, cinq jours par semaine durant huit semaines.	Diminution significative du score de l'échelle <i>PSS</i> (stress perçu) dans le groupe yoga par rapport au groupe activité physique avec $p < 0,01$. Diminution significative des symptômes vasomoteurs par rapport à une autre activité selon le <i>Greene Climacteric Scale</i> $p < 0,05$.
INSOMNIE						
ACUPUNCTURE						
<i>Acupuncture Improves Peri-menopausal Insomnia : A Randomized Controlled Trial.</i>	2017 Fu et al.	84 Patientes recrutées en Chine à Shanghai, avec un diagnostic d'insomnie chronique établi à partir de la classification internationale des troubles du sommeil présentant des	Etude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupe parallèle, simple aveugle.	Evaluer le changement du score <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI).	Acupuncture placebo ; méthode Streitberger.	Efficacité significative de l'acupuncture sur le temps d'endormissement, sur le temps total de sommeil mais absence de différence sur la qualité de sommeil. Le PSQI diminuait de 16,65 à 8,62 dans le groupe acupuncture contre 16,05 à 14,77 dans le groupe placebo avec $p < 0,001$.

		troubles du sommeil trois jours par semaine depuis trois semaines, en péri-ménopause correspondant à des cycles irréguliers ou à une aménorrhée de moins de 60 jours consécutifs.				
HYPNOTIQUES et ANTIDEPRESSEURS						
<i>Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes : a randomized controlled trial.</i>	2012 Ensrud et al.	205 Patientes de 40 à 62ans globalement en bonne santé en péri-ménopause soit une aménorrhée de 60 jours ou plus l'année précédente ou en ménopause et rapportant ≥28 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine.	Etude randomisée contrôlée, multicentre, contre placebo, double aveugle.	Evaluer l'efficacité de l'escitalopram sur le sommeil à partir <i>du Insomnia Severity Index</i> (ISI) à huit semaines. Critères secondaires : Evaluer l'effet sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur.	Placebo.	Différence significative de l'insomnie au bout de huit semaines chez les patientes traitées par escitalopram 10mg par jour par rapport au groupe placebo mais sans impact sur la qualité du sommeil perçue. Le score ISI diminuait de 41% dans le groupe traité contre 24% dans le groupe placebo avec p<0,001.
<i>Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause</i>	2006 Soares et al.	232 Patientes de 40 à 60 ans en péri-ménopause ou ménopause selon les critères <i>STRAW</i> ,	Etude randomisée contrôlée, en double aveugle, bras parallèles, multicentre.	Evaluation de la latence d'endormissement selon le carnet de sommeil.	Placebo.	Diminution significative de la latence d'endormissement p<0,001 pour le critère principal, une augmentation du temps de sommeil et une amélioration de la qualité de

: a randomized controlled trial.		présentant une insomnie définie comme une latence d'endormissement de plus de 45 minutes et une durée de sommeil de moins de six heures depuis un mois.				sommeil dans le groupe traité. L'étude ne retrouvait pas d'effets rebonds après l'arrêt du traitement.
----------------------------------	--	---	--	--	--	--

TROUBLES SEXUELS

ANTIDEPRESSEURS						
<i>Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms : a randomized controlled trial.</i>	2012 Reed et al.	200 Patientes de 40 à 62 ans de Philadelphie, Oakland, Boston et Indianapolis, en péri-ménopause ou ménopause présentant ≥28 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine avec au moins quatre épisodes sévères par semaine, utilisant un traitement par <i>SSRI</i> pour ces symptômes et n'étant pas dépressives.	Etude randomisée, contrôlée, contre placebo, multisites, en double aveugle.	Evaluation de l'impact sur la fonction sexuelle à partir du <i>Female Sexual Function Index (FSFI)</i> .	Placebo.	Absence d'effets négatifs de la prise d'escitalopram 10mg ou 20mg sur la fonction sexuelle des femmes en péri-ménopause p=0,73.

FLIBANSERINE						
<i>Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women : efficacy of flibanserin in the VIOLET Study.</i>	2012 Derogatis et al.	1429 patientes en périménopause selon les critères STRAW devaient être diagnostiquées comme présentant des troubles de la fonction sexuelle selon le DSM-IV-TR depuis au moins 24 semaines. Les patientes devaient être stables, communicatives, ayant une relation hétérosexuelle d'au moins un an.	Etude randomisée, contre placebo, multicentres des Etats-Unis et du Canada, double aveugle.	Evaluation de l'impact à partir du nombre d'événements sexuels satisfaisants et score du désir sexuel.	Placebo.	Augmentation significative du nombre d'événements sexuels satisfaisants dans le groupe flibansérine de 1,4 dans le groupe 50mg, 1,6 dans le groupe 100mg contre 0,8 dans le groupe placebo avec $P < 0,05$. Le score du désir sexuel augmentait également dans le groupe traité : 8,2 dans le groupe 50mg, 9,1 dans le groupe 100mg contre 6,9 dans le groupe placebo avec $p < 0,07$. FSFI était également amélioré de manière significative avec $p < 0,05$.
<i>Continued efficacy and safety of flibanserin in premenopausal women with Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) : results from a randomized withdrawal trial.</i>	2011 Goldfischer et al.	1156 patientes en préménopause selon les critères STRAW, présentant des troubles sexuels selon les critères DSM-IV-TR depuis au minimum 24 semaines. Les patientes devaient être stables, communicantes, relation hétérosexuelle depuis au moins un	Etude prospective menée dans 55 centres des Etats-Unis et 10 centres du Canada. Etude en double aveugle, randomisé,e après une phase ouverte d'évaluation de la réponse au flibansérine 50 mg ou 100mg.	Evaluation de l'impact sur le score du désir sexuel et du nombre d'événements sexuels satisfaisants durant l'étude ouverte puis évaluation du désir sexuel selon le <i>Female Sexual Function Index (FSFI)</i> .	Placebo.	Amélioration significative des événements sexuels satisfaisants avec $p < 0,05$ dans l'étude ouverte. En phase double aveugle, l'étude montrait une diminution significative du FSFI dans le groupe flibansérine $p < 0,01$. L'étude rapportait une bonne tolérance du flibansérine.

		an avec le même partenaire, présentant un score de troubles sexuels ≥ 14 .				
--	--	---	--	--	--	--

III. Résumé des résultats selon les symptômes

Les résultats détaillés de chaque étude sont disponibles en annexe 1.

A. Bouffées de chaleur

Trente-quatre articles traitant des thérapeutiques ayant une action sur les bouffées de chaleur ont été pré-sélectionnés. Vingt-trois articles ont été inclus selon les critères d'éligibilité. Treize articles ont été analysés après évaluation selon les grilles de qualité. Les articles concernaient : l'acupuncture Bodin et al. 2013 et, Avis et al. 2017, la phytothérapie Abdali et al. 2010, Zhong et al. 2013, Kleiner et al. 2005, les antidépresseurs et anxiolytiques Loprinzi et al 2009, Stearns et al 2005, Gordon et al 2006, Freeman et al 2001, Grady et al 2007 et l'exercice physique Daley et al 2014, Luoto et al 2012, Newton et al 2014.

Le critère de jugement principal dans le traitement des bouffées de chaleur de la périménopause était identique quel que soit le type de traitement utilisé. Il s'agit de la diminution du nombre et de la sévérité des bouffées de chaleur.

En ce qui concerne l'acupuncture les études analysées rapportaient une efficacité de l'acupuncture sur le critère de jugement principal avec une diminution du nombre et de la sévérité des bouffées de chaleur.

En ce qui concerne la phytothérapie, le *St John* (millepertuis) et l'*Er xian* présentaient également une efficacité sur la sévérité et le nombre de bouffées de chaleur. Le *black cohosh* (actée à grappe) ne montrait pas d'effet significatif, il s'agit d'une plante au propriété oestrogénique elle est donc contre indiquée chez les femmes ayant souffert d'un cancer du sein.

En ce qui concerne l'allopathie, les études rapportaient une efficacité des antidépresseurs de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (venlafaxine, fluoxétine, escitalopram)

et du neuroleptique gabapentine sur la sévérité et le nombre de bouffées de chaleur. Deux études sur la paroxétine rapportaient également une efficacité. En revanche sur l'efficacité de la sertraline, les résultats divergeaient et notamment une étude de niveau 1 ne retrouvait pas d'efficacité de ce traitement mais une augmentation des effets indésirables contre placebo.

Enfin en ce qui concerne l'activité physique, les études ne montraient pas d'effet significatif sur les bouffées de chaleur.

B. Métrorragies

Une seule étude traitant des métrorragies a été sélectionnée et analysée.

Il s'agissait d'une revue de littérature publiée en 2018 de Shang et al.

Le critère de jugement principal était une normalisation du taux d'hémoglobine et des cycles menstruels. L'étude était la seule menée contre traitement hormonal et rapportait une efficacité de la phytothérapie.

C. Symptômes de la périménopause

Cinquante-trois articles traitant des thérapeutiques ayant une action sur les symptômes de la périménopause ont été présélectionnés.

Trente-et-un articles ont été inclus selon les critères d'éligibilité. Dix articles ont été analysés après évaluation selon les grilles de qualité.

Les articles concernent : la phytothérapie Kohama et al 2013, Uebelhack et al 2006, Fu et al 2016, Van Die et al 2009, les massages Fang et al 2017, l'exercice physique Sternfeld et al 2014, Chattha et al 2008 et l'alimentation Cohen et al 2014, Villa et al 2017, Ishiwata et al 2009.

Le critère de jugement principal était la diminution des symptômes de la périménopause et une amélioration de la qualité de vie, bien qu'évalué de manières différentes car les études ont fait appel à différentes grilles d'évaluation validées (*Menopause Specific Quality Of Life (MENQOL)*, *Menopause Rating Scale (MRS)*, *Greene Climacteric Scale (GCS)*).

Les plantes étudiées : le pycnogénol, l'association *St John* et *cohosh* et la phytothérapie chinoise *Danzhi* semblaient toutes avoir une efficacité sur la diminution des symptômes de la périménopause et une amélioration de la qualité de vie. Seule l'association millepertuis et gattilier ne semblait pas avoir d'efficacité bien que des études individuelles présentes dans la littérature scientifique rapportaient une efficacité pour chacun d'eux.

Les massages par Gua sha thérapie semblaient également efficace selon l'évaluation du critère de jugement principal par la grille *MENQOL*.

L'activité physique quelle qu'elle soit semblait également avoir un impact positif sur les symptômes de la périménopause autres que les bouffées de chaleur.

Les études sur la supplémentation alimentaire rapportaient une efficacité pour le *Zemiar®* et le *New equol S* évalués par le *Kupperman Index* et le *MRS* et *GCS*, quant à l'oméga 3 lui n'avait pas d'impact sur les symptômes.

D. Dépression

Huit articles traitant des thérapeutiques ayant une action sur la dépression ont été présélectionnés.

Cinq articles ont été inclus selon les critères d'éligibilité. Un article a été analysé après évaluation selon les grilles de qualité.

L'article concerne l'efficacité du yoga dans le traitement de la dépression, il s'agissait d'une étude expérimentale de Chattha et al 2008.

Le critère de jugement principal était l'effet sur les symptômes climactériques évalué à partir d'une grille validée le *Greene Climacteric Scale*.

L'étude montrait que le yoga avait un effet positif sur le GCS et un impact sur le critère de jugement secondaire qui concernait le stress perçu évalué à partir du score *Perceived Stress Scale (PSS)*.

E. Insomnie

Sept articles traitant des thérapeutiques ayant une action sur l'insomnie ont été présélectionnés.

Sept articles ont été inclus selon les critères d'éligibilité. Trois articles ont été analysés après évaluation selon les grilles de qualité.

Les articles concernent : l'acupuncture Fu et al 2017, les hypnotiques et antidépresseurs Ensrud et al 2012, Soares et al 2006.

Le critère de jugement principal était différent pour les trois études.

L'acupuncture, l'escitalopram et l'eszopiclone semblaient avoir un effet positif sur la latence d'endormissement des femmes en périménopause.

F. Troubles sexuels

Neuf articles traitant des thérapeutiques ayant une action sur les symptômes sexuels ont été présélectionnés.

Quatre articles ont été inclus selon les critères d'éligibilité. Trois articles ont été analysés après évaluation selon les grilles de qualité.

Les articles concernaient : les antidépresseurs Reed et al 2012, le flibansérine Derogatis et al 2012, Goldfischer et al 2011.

Le critère de jugement principal était l'impact sur les troubles sexuels évalué à partir du score *Female Sexual Function Index (FSFI)*.

Le flibansérine semblait avoir une efficacité sur les troubles sexuels avec une bonne tolérance. L'escitalopram utilisé pour d'autres symptômes dans la périménopause n'altérait pas l'activité sexuelle.

Tableau 5 : Traitements utilisés en fonction des symptômes

Symptômes	Globaux	Métrorragies	Bouffées de chaleur	Dépression	Insomnie	Incontinence urinaire	Sexuels
Acupuncture			X		X		
Phytothérapie	X	X	X				
Antidépresseurs/ anxiolytiques			X		X		
Yoga/ activité physique	X		X	X			
Alimentation	X						
Massages	X						
Flibansérine							X

DISCUSSION

La périménopause période qui précède la ménopause de durée plus ou moins longue correspond à la diminution de la fonction exocrine ovarienne. Elle est responsable de symptômes plus ou moins invalidants selon les patientes (10).

Le traitement hormonal reste à ce jour le traitement de référence dans le traitement des femmes symptomatiques (28).

L'objectif de ce travail était d'effectuer une revue de littérature à partir des études disponibles en anglais et en français sur les différentes thérapeutiques disponibles dans le traitement des patientes en périménopause symptomatique. Il semble exister des traitements efficaces pour soulager les patientes symptomatiques qui présentent une contre-indication au traitement hormonal ou qui ne souhaitent pas prendre un traitement hormonal.

I. Résultats principaux

Les traitements non hormonaux les plus utilisées étaient l'allopathie avec les antidépresseurs et anxiolytiques, l'acupuncture, la phytothérapie et l'activité physique. Concernant l'allopathie, les études rapportaient une efficacité variable des antidépresseurs et des anxiolytiques. Pour la paroxétine, les études montraient une efficacité du traitement sur les bouffées de chaleur, pour l'escitalopram son efficacité sur les bouffées de chaleur n'était pas unanime mais il était efficace dans l'insomnie sur la latence d'endormissement notamment. La flibansérine était efficace dans le traitement des troubles sexuels.

En revanche pour l'acupuncture et la phytothérapie, les études rapportaient unanimement une efficacité ; l'acupuncture était à la fois efficace sur les bouffées de

chaleur et l'insomnie, et la phytothérapie était efficace sur : les bouffées de chaleur, les métrorragies, et les symptômes globaux. En ce qui concerne l'activité physique quotidienne, les études montraient un effet positif sur : les bouffées de chaleur, la dépression et les symptômes globaux, mais l'efficacité d'une activité physique plus intensive ou de la pratique du yoga n'était pas retrouvée dans toutes les études. Les autres médecines complémentaires étudiées étaient les massages et l'alimentation ; les études démontraient une efficacité des massages sur les symptômes globaux, mais une efficacité variable de la supplémentation.

Ce travail a permis d'étudier différents traitements alternatifs au traitement hormonal de la périménopause. Cette étude permet de déterminer quelle alternative seule ou couplée peut être proposée en fonction des besoins et attentes des patientes (tableau 1 annexe 14).

Ce travail permet également de déterminer les limites des traitements non hormonaux. En effet, ils permettent de soulager les patientes, mais n'ont pas de caractère exhaustif ou définitif dans la disparition des symptômes induits par une inexorable modification hormonale.

II. Forces et limites

A. Forces

Cette revue de littérature recensait 31 études ayant portées sur les traitements non hormonaux de la périménopause, tels que : les antidépresseurs, les anxiolytiques, la flibansérine, la phytothérapie, l'acupuncture, l'activité physique notamment le yoga, les massages, l'alimentation.

La principale force de ce travail est qu'il n'existe pas de revues littéraires récentes sur les traitements non hormonaux de la périménopause. L'article fil conducteur de cette thèse date de 2002 donc avant le consensus d'experts de 2004.

Ce travail intègre l'ensemble des traitements non hormonaux et leur impact sur les différents symptômes de la périménopause apportant une vision d'ensemble, alors que les études sont plutôt orientées sur une thérapeutique visant un symptôme.

Ce travail a analysé de manière large les différentes publications en français et en anglais. Il regroupe l'analyse de 31 articles contre en moyenne dix articles pour les revues de littérature consultées au décours de ce travail.

Ce travail a été construit à partir d'une méthodologie soignée afin de sélectionner les meilleurs articles.

B. Biais et Limites

i. Biais

Les études analysées sont exclusivement des études publiées en français et en anglais limitant ainsi le nombre d'articles analysés et créant un biais de sélection notamment dans le domaine des médecines complémentaires où 55 articles en chinois uniquement ont été publiés de 2004 à 2017. La plupart des études sont publiées lorsqu'elles ont un résultat positif créant un biais de publication et un biais de langage puisqu'elles sont plus souvent publiées en anglais.

La répartition géographique de ces études est : Etats-Unis, Asie, Inde, Iran, Suisse, Finlande.

La littérature grise concerne une part importante des documents scientifiques. Elle est estimée à 1/100000. Les recherches réalisées sur *OpenGrey*, site d'information sur la

littérature grise en Europe, retrouvent 20 articles sur la périménopause entre 2005 et 2012.

Cette revue de littérature met en évidence une pauvreté de la littérature sur les traitements alternatifs au traitement hormonal. Les études sont peu nombreuses, fluctuantes en fonction des années (figure 11, annexe 15) et portent sur des effectifs restreints.

La majorité sont des études comparatives randomisées de faible niveau de preuve. Elles présentent toutes plus ou moins des biais et des limitations. La limite commune à toutes ces études est la généralisation de leurs résultats. Les études sont menées sur des patientes de pays déterminés, elles sont souvent en bonne santé avec des critères de sélection précis.

La définition de périménopause et les critères de sélection des patientes sont variables d'une étude à l'autre. Il n'existe pas de définition unique internationale permettant de définir la périménopause. L'OMS la définit seulement comme débutant « lorsque apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année, au moins, après les dernières règles » (2).

Ce travail ayant été réalisé seule, il présente des biais en lien avec sa méthode. Le biais principal de cette revue de littérature est un biais de sélection des études. La périménopause n'étant pas définie collégialement, j'ai sélectionné les études selon des critères établis par moi-même. De plus le nombre de critères de qualité à remplir selon les grilles de qualité pour permettre à l'étude d'être analysée a été déterminé de manière arbitraire.

Si le point positif est le choix d'études avec une intervention bien détaillée, en revanche il met en lumière un manque d'études de qualité dans ce domaine. La périménopause fait encore l'objet de nombreuses interrogations, il est donc nécessaire que des études de plus grande envergure soient menées.

ii. Limites

Chacune des études rapporte une variabilité individuelle de la réponse au traitement. Les facteurs de variabilité sont multiples et encore mal définis, on rapporte : la race, l'âge, le statut social, la profession, les antécédents personnels, l'état psychologique. Il existe également une limite dans l'utilisation des traitements non hormonaux en lien avec l'accessibilité à l'achat et le coût des soins (tableau 6). La prescription médicale française est basée sur l'*Evidence Based Medicine*. L'*Evidence Based Medicine* est une médecine fondée sur des faits basés sur des études cliniques systématiques. Le niveau de preuve des études analysées est souvent faible. Il est donc difficile de proposer certains traitements aux patientes devant un niveau de preuve faible, un coût pouvant être élevé et une accessibilité limitée : absence en pharmacie, sites internet non agréés.

Face à cette période clef de la vie des femmes, il est important de ne pas banaliser les symptômes et leurs conséquences sur la qualité de vie. Comme le dit le Dr Nicolas Vulliemoz, responsable de l'unité de médecine de la reproduction au CHUV de Lausanne : « les femmes qui ont des symptômes sévères de préménopause ne peuvent pas les inventer. Ce sont des phénomènes très particuliers qui altèrent véritablement la qualité de vie » (35).

CONCLUSION

La périménopause est une période complexe de la vie de la femme, marquée par un bouleversement hormonal important responsable de divers symptômes ayant un impact plus ou moins invalidant.

Sa physiopathologie est compliquée et le manque de connaissances et d'études quant aux traitements non hormonaux alternatifs rendent difficile sa prise en charge. Le seul traitement reconnu par un consensus d'experts est le traitement hormonal, consensus qui date de 2004.

Il semble pourtant exister à notre disposition des alternatives pour répondre aux demandes des patientes ne souhaitant ou ne pouvant être traitées par un traitement hormonal : en allopathie avec les antidépresseurs, les anxiolytiques et la flibansérine, et en médecine complémentaire avec la phytothérapie, l'acupuncture, l'activité physique, les massages et la supplémentation alimentaire.

Il est donc fondamental en tant que médecin généraliste souvent consulté en premier recours d'être à l'écoute des besoins, attentes et souhaits des patientes pour tenter de répondre de manière adaptée et individualisée. L'échec à l'une de ces alternatives doit permettre d'en tester une autre ou de proposer des schémas thérapeutiques associatifs, en prenant en compte l'accessibilité et en informant la patiente du coût engendré.

L'OMS estime que la médecine traditionnelle est un « pan important et souvent sous-estimé des soins de santé » (40) dont la demande est en progression. Par conséquent elle a fixé des objectifs, qui sont :

- D'inclure la médecine traditionnelle dans le système de santé des Etats membres de l'OMS ;

- De développer d'avantage la médecine traditionnelle sur la base de la recherche et de l'innovation (35) ;
- De promouvoir une couverture universelle en intégrant de façon adéquate les services de médecine traditionnelle et complémentaire (35).

Je conclurai par les propos du Docteur Margaret CHAN, directrice générale de l'OMS :
« Il ne faut pas opposer la médecine traditionnelle et la médecine occidentale. Dans le contexte des soins en santé primaires, les deux peuvent se compléter harmonieusement et il convient d'utiliser les meilleures caractéristiques et de compenser les points faibles de chacune »(40).

Tableau 6 : Coût et disponibilité des traitements non hormonaux

Traitements	Coût	Disponibilité
Acupuncture	35 à 75 euros la consultation. Remboursement à 70% si médecin conventionné et dans le parcours de soin. Possibilité de prise en charge selon les mutuelles.	520 praticiens dans le nord pas de calais.
Gua sha	30 à 40 euros la séance. Remboursement possible selon le contrat de mutuelle.	69 praticiens de la médecine traditionnelle chinoises dans le Nord-Pas-de-Calais. Formation en Gua sha thérapie disponible avec kiné Lille formation.
PHYTOTHERAPIE		
Cimicifuga racemosa (actée à grappe)	Prix variable : Dplantes laboratoires 20,20 euros les 200 gélules. Taïdo ménoa® 15,95 euros les 60 gélules.	Pharmacie. Sites agréés par le ministère de la santé sous forme de Taïdo Ménoa®.
Formule DZQE (sauge rouge, anemarrhena,	<u>Sauge rouge</u> : Prix variable :	Pharmacie.

<p>eucommia ulmoide, psoralia corylifolia)</p>	<p>Dieti natura 3,70 euros les 60 gélules.</p> <p>Arkopharma 5,58 euros les 45 gélules.</p> <p><u>Anemarrhena.</u></p> <p><u>Eucommia ulmoide :</u></p> <p>129 euros les 340 grammes.</p> <p><u>Psoralia corylifolia :</u></p> <p>5,20 euros les 100 grammes.</p>	<p>Sites de pharmacie en ligne agréés par le ministère de la santé.</p> <p>Non disponible en France.</p> <p>Sites non agréés par le ministère de la santé.</p> <p>Sites non agréés par le ministère de la santé.</p>
<p>Er Xian</p>	<p>45 euros pour 120 gélules.</p>	<p>Site internet non agréé par le ministère.</p>
<p>Pycnogéno</p>	<p>Prix variable :</p> <p>Nutrixeal 35 euros les 50 gélules.</p> <p>Natesis 30,30 euros les 40 gélules.</p>	<p>Disponible en pharmacie et sites internet de pharmacie agréés par le ministère de la santé.</p>
<p>St John's wort (millepertuis)</p>	<p>Prix variable en fonction de laboratoire et du nombre de gélules :</p>	<p>Pharmacie.</p>

	Arkopharma 7,98 euros les 42 gélules. Laboratoire Dplantes 17,10 euros les 200 gélules.	Sites internet de pharmacie agréés par le ministère de la santé.
ANTIDEPRESSEURS & ANXIOLYTIQUES		
Escitalopram	Remboursable à 65%. 2,58 euros les 14 comprimés.	Sur ordonnance en pharmacie.
Eszopiclone		Non disponible en France
Fluoxétine	Remboursable à 65%. 2,79 euros les 14 gélules.	Sur ordonnance en pharmacie.
Gabapentine	Remboursable à 65%. 7,56 euros pour 90 gélules.	Sur ordonnance en pharmacie.
Paroxétine	Remboursable à 65%. 2,30 euros les 14 comprimés.	Sur ordonnance en pharmacie.
Sertraline	Remboursable à 65%. 5,14 euros les 28 gélules.	Sur ordonnance en pharmacie.
ACTIVITE PHYSIQUE		
Yoga	Cours en ligne gratuits. Cours avec coach 18 à 25 euros la séance.	196 centres proposant du yoga dans le Nord-Pas-de-Calais.
COMPLEMENT ALIMENTAIRE		

<i>New equol S</i>		Non disponible en France.
Zemiar®	26 euros les 20 comprimés.	Non disponible en France
AUTRE TRAITEMENT		
Flibansérine		Non disponible en France.

Références bibliographiques

1. Bringer J. Prise en charge de la périménopause. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2005 Sep;34(5):513.
2. WHO Scientific Group on Research on the Menopause, World Health Organization. Recherches sur la ménopause : rapport d' un groupe scientifique de l' OMS [réuni à Genève du 8 au 12 décembre 1980]. 1982; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41052>
3. Brambilla DJ, Mckinlay SM, Johannes CB. Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol.* 1994;140(12):1091–5.
4. Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition—an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(1):38–42.
5. Ebbiary NA, Lenton E, Cooke I. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(2):199–206.
6. Li R, Ma M, Xiao X, Xu Y, Chen X, Li B. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(32). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/08090/Perimenopausal_syndrome_and_mood_disorders_in.29.aspx
7. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev.* 1998;19(4):397–428.
8. Vollman RF. *The menstrual cycle.* 1977;
9. Le cycle menstruel [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: b
10. Jamin C. La périménopause: le schéma de freinage- substitution. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2005 Sep;34(5):513.
11. Speroff L. The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29(3):397–410.
12. Buckler H, Evans C, Mamtara H, Burger H, Anderson D. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):116–24.
13. Klein N, Illingworth P, Groome N, McNeilly A, Battaglia D, Soules M. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2742–5.
14. Cantero Perez P, Klingemann J, Yaron M, Fournet N, Streuli MI. Contraception en période de périménopause: indication, sécurité et avantages non contraceptifs. *Rev Médicale Suisse.* 2015;11(492):1986–92.

15. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause N Y N*. 2012 Apr;19(4):387–95.
16. La ménopause, une nouvelle façon d’être femme [Internet]. Pharmaciens Giphars. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.pharmaciengiphars.com/maman/sante-au-quotidien/suivi-gynecologique/menopause-une-nouvelle-facon-etre-femme>
17. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*. 1967;
18. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992 Jan;14(2):103–15.
19. Grigoriou V, Augoulea A, Armeni E, Rizos D, Alexandrou A, Dendrinou S, et al. Prevalence of vasomotor, psychological, psychosomatic and sexual symptoms in perimenopausal and recently postmenopausal Greek women: association with demographic, life-style and hormonal factors. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Feb 1;29(2):125–8.
20. C. Péliissier Langbort. La préménopause et les progestatifs. In 2002. p. p 139. Available from: http://www.cngof.fr/component/rsfiles/aperçu?path=Journées%20nationales/MAJ%20en%20GO/2002/Gynecologie%20medicale/2002_gm_139_pelissier.pdf
21. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):419.
22. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women’s lives. *Am J Med*. 2005;118(12):14–24.
23. Dąbrowska-Galas M, Dąbrowska J, Michalski B. Sexual dysfunction in menopausal women. *Sex Med*. 2019;7(4):472–9.
24. Robin G, Dewailly D. La pérимénopause en 2007: de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. *Médecine Thérapeutique médecine Reprod*. 2007;9(2):114–123.
25. Pimenta F, Leal I, Maroco J, Ramos C. Menopausal symptoms: do life events predict severity of symptoms in peri- and post-menopause? *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):324–31.
26. Prior JC. Clearing confusion about perimenopause. *BC Med J*. 2005;47(10):534–8.
27. Li S, Holm K, Gulanick M, Lanuza D. Perimenopause and the Quality of Life. *Clin Nurs Res*. 2000 Feb 1;9(1):6–23.
28. Burger HG. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2004 Jun 1;7(2):210–6.
29. Les cancers du sein en chiffres [Internet]. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-du-sein/les-cancers-du-sein-en-chiffres>

30. Tabagisme en France, chiffres clefs [Internet]. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.anpaa.asso.fr/lanpaa/actualites/tabac/829-tabagisme-france>
31. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
32. Migraine [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine>
33. 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. *The Lancet*. 2019;394(10204):1159–68.
34. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub4>
35. OMS. médecine traditionnelle [Internet]. 62ème assemblée nationale de la santé May 22, 2009. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/2936/A62_R13-fr.pdf;jsessionid=3AB24F7C77BAD85B4FDBBDFE5905903?sequence=1
36. Taylor M. Alternative medicine and the perimenopause an evidence-based review. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(3):555–73.
37. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2057–71.
38. Kang H, Ansbacher R, Hammoud M. Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;79(3):195–207.
39. Seidl MM, Stewart DE. Alternative treatments for menopausal symptoms. Qualitative study of women’s experiences. *Can Fam Physician*. 1998;44:1271.
40. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l’OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. 2013.
41. Wyon Y, Wijma K, Nedstrand E, Hammar M. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 2004 Jun 1;7(2):153–64.
42. Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R, Yang Y, Goodarzi MO, Braunstein GD, et al. A Pilot Randomized, Single Blind, Placebo-Controlled Trial of Traditional Acupuncture for Vasomotor Symptoms and Mechanistic Pathways of Menopause. *Menopause N Y N*. 2012 Jan;19(1):54–61.
43. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351–8.
44. Venzke L, Calvert JF, Gilbertson B. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. *Complement Ther Med*. 2010 Apr 1;18(2):59–66.

45. Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, Pian-Smith M, Shifren JL, Chen W, et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause N Y N*. 2008 Dec;15(6):1070–8.
46. Zhong LLD, Tong Y, Tang GWK, Zhang ZJ, Choi WK, Cheng KL, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of a Chinese herbal formula (Er-Xian decoction) for menopausal symptoms in Hong Kong perimenopausal women. *Menopause N Y N*. 2013 Jul;20(7):767–76.
47. Fu S, Zhao Y, Ren M, Zhang J, Wang Y, Han L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Chinese herbal medicine granules for the treatment of menopausal symptoms by stages. *Menopause N Y N*. 2016 Mar;23(3):311–23.
48. Zhou J, Qu F, Sang X, Wang X, Nan R. Acupuncture and Auricular Acupressure in Relieving Menopausal Hot Flashes of Bilaterally Ovariectomized Chinese Women: A Randomized Controlled Trial. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2011 [cited 2020 May 16];2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137273/>
49. Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause* [Internet]. 2007;14(1). Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2007/14010/Acupuncture_for_hot_flashes__a_randomized,.10.aspx
50. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7).
51. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas*. 2007 Apr 20;56(4):383–95.
52. Hervik J, Mjåland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Oct 7;116(2):311.
53. Fu C, Zhao N, Liu Z, Yuan L-H, Xie C, Yang W-J, et al. Acupuncture Improves Perimenopausal Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *Sleep*. 2017 01;40(11).
54. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast Edinb Scotl*. 2013 Jun;22(3):320–3.
55. Hanachi P, S G. Assessment of Soy Phytoestrogens and Exercise on Lipid Profiles and Menopause Symptoms in Menopausal Women. *J Biol Sci*. 2008 Apr 1;8.
56. Uebelhack R, Blohmer J-U, Graubaum H-J, Busch R, Gruenwald J, Wernecke K-D. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 1):247–55.
57. Shang Y, Lu S, Chen Y, Sun X. Chinese herbal medicines for the treatment of non-structural abnormal uterine bleeding in perimenopause: A systematic review and a meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2018 Dec;41:252–60.

58. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2005 Aug 16;51(4):397–404.
59. Goldfischer ER, Breaux J, Katz M, Kaufman J, Smith WB, Kimura T, et al. Continued efficacy and safety of flibanserin in premenopausal women with Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD): results from a randomized withdrawal trial. *J Sex Med*. 2011 Nov;8(11):3160–72.
60. Luoto R, Moilanen J, Heinonen R, Mikkola T, Raitanen J, Tomas E, et al. Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life—a randomized controlled trial. *Ann Med*. 2012 Sep;44(6):616–26.
61. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Reed SD, Newton KM, et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. 2012 Aug;19(8):848–55.
62. Meng F, Duan P, Zhu J, Lou Q, Fang Z, An H, et al. Effect of Gua sha therapy on perimenopausal syndrome: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2017 Mar;24(3):299.
63. Kohama T, Negami M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Reprod Med*. 2013 Feb;58(1–2):39–46.
64. Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee HR. Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause N Y N*. 2010 Mar;17(2):326–31.
65. Chattha R, Nagarathna R, Padmalatha V, Nagendra HR. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Jul;115(8):991–1000.
66. Kim KH, Kang KW, Kim DI, Kim HJ, Yoon HM, Lee JM, et al. Effects of acupuncture on hot flashes in premenopausal and postmenopausal women—a multicenter randomized clinical trial. *Menopause N Y N*. 2010 Mar;17(2):269–80.
67. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Jan 19;305(3):267–74.
68. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, LaCroix AZ, Larson JC, Dunn AL, et al. Efficacy of Exercise for Menopausal Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause N Y N*. 2014 Apr;21(4):330–8.
69. Cohen LS, Joffe H, Guthrie KA, Ensrud KE, Freeman M, Carpenter JS, et al. Efficacy of Omega-3 Treatment for Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause N Y N*. 2014 Apr;21(4):347–54.

70. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, Sherman KJ, Booth-Laforce C, Caan B, et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: A randomized controlled trial. *Menopause*. 2014;21(4):339–46.
71. Soares CN, Joffe H, Rubens R, Caron J, Roth T, Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;108(6):1402–10.
72. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11).
73. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Zhao H, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 3;366(9488):818–24.
74. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Jul;108(1):41–8.
75. Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):337–45.
76. van Die MD, Burger HG, Bone KM, Cohen MM, Teede HJ. Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *Menopause N Y N*. 2009 Feb;16(1):156–63.
77. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyaie A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):823–30.
78. Frisk J, Carlhäll S, Källström A-C, Lindh-Astrand L, Malmström A, Hammar M. Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flashes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2008 Apr;11(2):166–74.
79. Park J-E, Lee MS, Jung S, Kim A, Kang K, Choi J, et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Menopause N Y N*. 2009 Aug;16(4):660–5.
80. Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, Watanabe S. New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause*. 2009 Jan 1;16(1):141–8.
81. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, et al. Newer Antidepressants and Gabapentin for Hot Flashes: An Individual Patient Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2831–7.
82. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine Controlled Release in the Treatment of Menopausal Hot Flashes A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2827–34.

83. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6919–30.
84. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III Evaluation of Fluoxetine for Treatment of Hot Flashes. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1578–83.
85. Elavsky S, McAuley E. Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2007 Apr;33(2):132–42.
86. Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M, Wijma K. Psychological well-being improves in women with breast cancer after treatment with applied relaxation or electro-acupuncture for vasomotor symptom. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006 Dec;27(4):193–9.
87. Deng G, Vickers A, Yeung S, D’Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5584–90.
88. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J*. 2006;12(2):114–22.
89. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause N Y N*. 2006 Aug;13(4):568–75.
90. Reed SD, Guthrie KA, Joffe H, Shifren JL, Seguin RA, Freeman EW. Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):527–38.
91. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, et al. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. 2009 Jun;16(3):484–93.
92. Villa P, Amar ID, Bottoni C, Cipolla C, Dinoi G, Moruzzi MC, et al. The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Oct;296(4):791–801.
93. Avis NE, Coeytaux RR, Levine B, Isom S, Morgan T. Trajectories of response to acupuncture for menopausal vasomotor symptoms: the Acupuncture in Menopause (AIM) Study. *Menopause N Y NY*. 2017;24(2):171.
94. Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, Hongasandra NR. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. *Menopause N Y N*. 2008 Oct;15(5):862–70.
95. Derogatis LR, Komer L, Katz M, Moreau M, Kimura T, Garcia M, et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med*. 2012 Apr;9(4):1074–85.

96. Lindh-Åstrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas*. 2004 Jun 15;48(2):97–105.
97. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000;356(9247):2059–63.

ANNEXE

ANNEXE 1 : Résultats détaillés

I. Bouffées de chaleur

A. Acupuncture

Concernant l'acupuncture, les deux articles analysés étaient : une étude expérimentale et une revue de littérature.

Acupuncture for menopausal hot flashes Published online, publiée en Juillet 2013.

OBJECTIFS : Déterminer si l'acupuncture est efficace et sûre pour réduire les bouffées de chaleur et améliorer la qualité de vie.

TYPE D'ETUDE : Revue de littérature des études randomisées contrôlées.

POPULATION : Patientes en périménopause, ménopause et post-ménopause de tout âge. Le statut ménopausique a été déterminé selon le *STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)*. La ménopause correspond à la période après 12 mois d'aménorrhée. La périménopause est la période avant la ménopause et la post-ménopause toutes les années après la ménopause. L'étude a inclus les femmes ayant une ménopause induite par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.

METHODE : Recrutement de toutes les études correspondant à l'évaluation de l'efficacité de l'acupuncture quelles qu'elles soient sur des bouffées de chaleur publiées entre 2008 et 2013. Deux lecteurs indépendants ont trié les études selon la qualité des informations données et de l'importance des biais.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Changement dans la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur évaluées de manière subjective par les patientes à partir d'un

calendrier journalier, tout système d'évaluation objectif et validé ou autres moyens de mesures des symptômes vasomoteurs.

RESULTATS : L'étude rapportait une efficacité de l'acupuncture par rapport à l'absence de traitement selon une analyse de cinq études. La différence moyenne standardisée (SMD) avec un intervalle de confiance de 95% était de -0,50, 95 CI -0,69 à -0,31, pour 463 femmes.

CONCLUSION : L'étude retrouvait une efficacité de l'acupuncture dans la diminution de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur face à l'absence de traitement.

BIAIS EVENTUELS : Hétérogénéité du mode de calcul de la sévérité et de la fréquence des bouffées de chaleur.

TITRE	ANNEE DE PUBLICATION	POPULATION	TYPE D'ETUDE	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	TRAITEMENT DE REFERENCE	RESULTATS
<i>A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes.</i>	2008 Avis et al.	105 Patientes de 44 à 55 ans en périménopause ou post ménopause soit ne présentant plus de règles depuis trois mois et au moins quatre bouffées de chaleur par jour.	Randomisée contrôlée simple aveugle, trois bras.	Evaluer la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur selon le <i>daily dairies</i> .	Absence de traitement.	Diminution non significative de la fréquence des bouffées de chaleur avec $p=0,15$.
<i>Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study.</i>	2013 Bokmand et al.	94 patientes de 45 à 76ans ayant été traitées pour un cancer du sein et présentant des bouffées de chaleur ou des troubles du sommeil.	Randomisée contrôlée simple aveugle, trois bras.	Evaluer la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur selon une échelle analogique.	Absence de traitement.	Diminution significative de la fréquence des bouffées de chaleur avec dans le groupe traité par acupuncture par rapport à l'absence de traitement avec $p<0,001$.
<i>The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial.</i>	2009 Borud et al.	399 patientes en post-ménopause présentant au moins sept bouffées de chaleur par jour durant sept jours consécutifs sur une période de 15 jours.	Randomisée, contrôlée, multicentre.	Evaluer la moyenne de changement de la fréquence des bouffées de chaleur sur 24h selon le <i>daily dairy</i> à 12 semaines.	Absence de traitement.	Diminution significative de la moyenne des bouffées de chaleur avec dans le groupe traité par acupuncture par rapport à l'absence de traitement avec une différence de 2,1

						(95% CI 1,0- 3,2) avec p<0,001.
<i>Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients.</i>	2007 Deng et al.	72 patientes ayant été traitées pour un cancer du sein et présentant au moins trois bouffées de chaleur par jour sur une semaine.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Evaluer la fréquence des bouffées de chaleur selon le <i>daily diary</i> .	Acupuncture placebo.	Diminution de 0,8 des bouffées de chaleur de manière non significative avec p=0,3 (95%, CI -0,7 – 2,4).
<i>Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flushes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial</i>	2009 Frisk et al.	45 patientes ayant eu un cancer du sein et présentant des bouffées de chaleur sévères.	Randomisée, contrôlée, multicentre.	Evaluer le nombre de bouffées de chaleur par 24 heures.	Traitement hormonal œstrogène/progestérone séquentiel.	Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur avec p<0,001 mais de moindre mesure par rapport au traitement hormonal.
<i>Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women--a multicenter randomized clinical trial.</i>	2010 Kim et al.	175 patientes en péri-ménopause (aménorrhée de trois à 11 mois ou irrégularités menstruelles) ou post-ménopause, avec un score (nombre* sévérité bouffées	Randomisée, contrôlée, multicentre, contre placebo, ouverte.	Diminution de la moyenne des bouffées de chaleur rapportées.	Traitement comprenant des phyto-estrogènes et des oméga 3.	Diminution significative de la moyenne des bouffées de chaleur avec p=0,03 avec une différence de 3,28 pour le groupe acupuncture.

		de chaleur) \geq 10 par semaine, de 45 à 60ans.				
<i>Acupuncture for hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women: a randomised, sham-controlled trial.</i>	2011 Kim et al.	60 patientes en péri-ménopause (aménorrhée de trois à 11 mois ou irrégularités menstruelles) ou post-ménopause, présentant des bouffées de chaleur modérées à sévères souhaitant un traitement.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Diminution du score des bouffées de chaleur (score sévérité* nombre).	Acupuncture placebo.	Absence de diminution significative du score des bouffées de chaleur avec p=0,015.
<i>Psychological well-being improves in women with breast cancer after treatment with applied relaxation or electro-acupuncture for vasomotor symptom.</i>	2006 Nedstrand et al.	31 patientes en post-ménopause ayant un cancer du sein sous tamoxifène et présentant des bouffées de chaleur.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Diminution du nombre de bouffées de chaleur.	Relaxation.	Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur dans le groupe acupuncture.
<i>Acupuncture for postmenopausal hot flashes.</i>	2006 Nir et al.	244 patientes en aménorrhée de six mois, présentant des bouffées de chaleur modérées à sévères	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Diminution du score des bouffées de chaleur (score sévérité* nombre).	Acupuncture placebo.	Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur dans le groupe acupuncture avec p=0,003.

		sept /24heures, 70 par semaine au moins.				
<i>A Pilot Randomized, Single Blind, Placebo-Controlled Trial of Traditional Acupuncture for Vasomotor Symptoms and Mechanistic Pathways of Menopause.</i>	2012 Painovich et al.	35 patientes de 40 ans en ménopause aménorrhée de six mois, présentant sept /24heures bouffées de chaleur modérées à sévères.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Diminution du score des bouffées de chaleur (score sévérité* nombre).	Acupuncture placebo.	Diminution non significative du nombre de bouffées de chaleur dans le groupe acupuncture avec p=0,24.
<i>Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial.</i>	2009 Park et al.	58 patientes de 40 à 60 ans en périménopause et post-ménopause présentant des bouffées de chaleur modérées à sévères cinq /24heures.	Randomisée, contrôlée, ouverte.	Effet sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur.	Absence de traitement.	Diminution significative de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur dans le groupe moxibustion avec p<0,0001 et p=0,002.
<i>A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women.</i>	2010 Venzke et al.	80 patientes en transition ménopausique ou post-ménopause symptomatiques de 40 à 58 ans.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Effet sur les bouffées de chaleur évalué à partir du <i>Greene Climacteric Scale</i> .	Acupuncture placebo.	Diminution des bouffées de chaleur avec amélioration du GCS de manière non significative avec p>0,05.

<i>Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study.</i>	2007 Vincent et al.	Patientes en transition ménopausique présentant des bouffées de chaleur.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Evaluation du pourcentage de diminution des bouffées de chaleur.	Acupuncture placebo.	Diminution des bouffées de chaleur non significative.
<i>A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women.</i>	2003 Wyon et al.	75 patientes de 48 à 63 ans en ménopause depuis six mois présentant des bouffées de chaleur.	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Effet sur le score nombre de bouffées de chaleur et sévérité.	Acupuncture placebo.	Diminution similaire et significative du score des bouffées de chaleur avec $p < 0,001$ dans le groupe acupuncture et le groupe œstrogène par rapport au groupe placebo.
<i>Acupuncture and Auricular Acupressure in Relieving Menopausal Hot Flashes of Bilaterally Ovariectomized Chinese Women : A Randomized Controlled Trial.</i>	2010 Zhou et al.	46 patientes ayant subi une ovariectomie bilatérale dans les deux ans et présentant des bouffées de chaleur.	Randomisée, contrôlée ouverte.	Effet sur le score nombre de bouffées de chaleur et sévérité.	Tibolone.	Diminution plus importante du score dans le groupe tibolone avec $p < 0,05$.
<i>Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a</i>	2009 Hervik et al.	59 patientes ayant un cancer du sein opéré sous tamoxifène en post-ménopause depuis au	Randomisée, contrôlée, simple aveugle.	Diminution de la moyenne des bouffées de chaleur rapportées.	Acupuncture placebo.	Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur dans le groupe

<i>randomized, controlled trial.</i>		moins trois mois et présentant des bouffées de chaleur.				acupuncture avec $p < 0,001$ à 12 semaines.
--------------------------------------	--	---	--	--	--	---

Trajectories of Response to Acupuncture for Menopausal Vasomotor Symptoms : the Acupuncture in Menopause (AIM) study, publiée en février 2017.

OBJECTIF : Examiner les trajets d'acupuncture permettant une réponse au traitement dans les bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée en deux bras parallèles sur deux sites.

POPULATION : 209 patientes de 45 ans à 60 ans présentant au moins symptômes vasomoteurs par jour. La périménopause est définie comme l'absence de règles depuis trois mois ou plus, la post-ménopause comme une aménorrhée de plus de 12 mois. Les patientes ayant une ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie ont été classées dans la catégorie ménopause chirurgicale.

METHODE : Evaluation de 209 patientes recrutées de 2011 à 2013, à partir de deux sites en Caroline du Nord, randomisées en deux bras : un groupe de patientes recevant 20 types de trajets d'acupuncture et les soins habituels, contre un groupe témoin recevant les soins habituels durant six mois puis le même traitement que le groupe précédant les six mois suivants. Quatre acupuncteurs réalisaient les soins chacun ayant un groupe de patientes. Les soins habituels ne sont pas définis.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Pourcentage de changement de la fréquence des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes mesuré selon le « *daily diary of hot flashes* » par rapport au taux de base des symptômes vasomoteurs déclarés par les patientes.

RESULTATS : L'étude rapportait une diminution de 46,8% de la fréquence des bouffées de chaleur chez la plus grande partie des femmes (47%) de l'étude soit le trajet 2 d'acupuncture avec $p < 0,001$. Quatre trajets d'acupuncture permettaient une diminution de la fréquence des bouffées de chaleur.

CONCLUSION : L'acupuncture permettait une diminution des symptômes vasomoteurs de manière plus ou moins importante selon les patientes sans critères individuels retrouvés.

BIAIS EVENTUELS : Biais liés au faible nombre de patientes par groupe et à la variabilité des résultats pouvant dépendre de l'acupuncteur, absence de définition du traitement apporté au groupe contrôle, les trajets d'acupuncture sont mal définis également.

B. Phytothérapie

Les études analysées concernant la phytothérapie ayant un impact sur les bouffées de chaleur étaient toutes les trois des études expérimentales.

Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women : a randomized, double-blind, placebo-controlled study, publiée en 2010.

OBJECTIF : Comparer l'efficacité de *St John's wort* (millepertuis perforé) contre placebo dans le traitement des bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.

POPULATION : Patientes entre 45 et 55 ans, recrutées dans un centre médical de l'hôpital Zeinabich d'Iran en 2008, présentant des bouffées de chaleur au moins trois par jour en préménopause, péri ou post-ménopause et présentant des plaintes non traitées depuis au moins deux mois. Elles doivent également avoir un taux de FSH >40mUI/ml La préménopause est définie comme des cycles réguliers dans les trois derniers mois, la péri-ménopause trois à 11 mois d'aménorrhée ou des cycles irréguliers et la post-ménopause 12 mois ou plus d'aménorrhée.

METHODE : 100 patientes ont été randomisées par tirage au sort dans chaque groupe. Elles ont reçu soit 20 gouttes de traitement trois fois par jour ou le placebo durant huit semaines. Elles étaient examinées à quatre semaines et à huit semaines de traitement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : La diminution de la sévérité des bouffées de chaleur et de la durée des bouffées de chaleur sur 24 heures. Les symptômes étaient classés selon une échelle numérique de gravité : 0 absence, 1 légers, 2 modérés, 3 sévères.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution significative de la durée, du nombre de bouffées de chaleur au bout de deux mois de traitement avec $p < 0,001$.

CONCLUSION : Efficacité du *St John's wort* contre placebo dans la diminution des bouffées de chaleur.

BIAIS EVENTUELS : Evaluation subjective de la diminution de la sévérité des bouffées de chaleur, résultats décrits de manière succincte.

A randomized, double-blind, controlled trial of a Chinese herbal formula (Er-Xian decoction) for menopausal symptoms in Hong Kong perimenopausal women, publiée en 2013.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la sûreté de l'Er-xian décoction dans le traitement des symptômes de la périménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.

POPULATION : 108 patientes hongkongaises ont été randomisées. Elles ont été suivies pendant 12 semaines de traitement. L'étude ayant inclus 101 patientes : 51 dans le groupe placebo et 50 dans le groupe traitement. Les patientes étaient des femmes chinoises, de 45 à 55 ans, avec des cycles menstruels irréguliers d'au moins

trois mois ou une aménorrhée de plus de trois mois durant la dernière année, présentant bouffées chaleurs avec un *Menopause Rating Scale* supérieur ou égale à 18. Les patientes ne devaient pas avoir utilisées de traitement hormonal ou de thérapie chinoise dans les trois derniers mois avant l'inclusion dans l'étude.

METHODE : Les patientes tirées au sort entre groupe placebo et groupe traitée devaient prendre un sachet de granules deux fois par jour pendant 12 semaines.

Analyse en intention de traiter.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur à partir d'un score établi par la sévérité des bouffées de chaleur à laquelle était assignée un chiffre : 1 légères, 2 modérées, 3 sévères, 4 très sévères multiplié par la fréquence journalière des bouffées de chaleur.

RESULTATS : Le score calculé diminuait de manière significative dans le groupe ER xian de 19,6 (6,6) à 4,9 (7,8) par rapport au groupe placebo de 16,6 (5,4) à 7,0 (6,4) en 12 semaines de traitement ($P = 0,02$). La fréquence moyenne des bouffées de chaleur par jour était diminuée de 5,8 (5,0) à 2,2 (3,0) dans le groupe EXD et de 5,0 (3,8) à 2,4 (2,5) dans le groupe placebo pour une durée de traitement de 12 semaines ($P = 0,04$). De même, la sévérité moyenne était diminuée de 3,0 (0,7) à 1,6 (0,8) dans le groupe EXD et de 3,0 (0,8) à 2,3 (0,8) dans le groupe placebo ($P = 0,01$).

CONCLUSION : L'étude trouvait une diminution significative de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur dans le groupe traité.

BIAIS EVENTUELS : Essai monocentrique, multiplication des tests sans prise en compte de l'inflation du risque alpha.

Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders : a double-blind placebo-controlled clinical trial, publiée en 2005.

OBJECTIF : Comparer l'efficacité et la sûreté du *black cohosh* (actae en grappe) par rapport au placebo chez les patientes présentant des bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Etude prospective, randomisée, contre placebo, double aveugle, en bras parallèles, multicentre, ratio 2 :1 pour les patientes traitées.

POPULATION : En Suisse, 129 patientes ont été randomisées en péri-ménopause ou post-ménopause précoce, de 45 à 60 ans et présentant au moins trois bouffées de chaleur par jour. Elles devaient également avoir un examen gynécologique normal et au moins un ovaire fonctionnel.

METHODE : L'évaluation a été effectuée en intention de traiter. Les patientes ont été réparties par tirage au sort en groupe placebo et groupe traité. Elles recevaient une capsule par jour durant 12 semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Critère de jugement double : évaluation de l'importance et la sévérité des bouffées de chaleur à partir d'un score pondéré hebdomadaire prenant en compte la sévérité et le nombre de bouffées de chaleur et à partir du *Kupperman Index*.

RESULTATS : La première analyse ne retrouve pas de différence significative entre le *black cohosh* et le placebo, il existait une décroissance parallèle dans les deux groupes aussi bien pour le score pondéré que pour le *Kupperman*. L'analyse en sous-groupe (patientes présentant au minimum des symptômes modérées à sévères) montrait une diminution significative du nombre et de la sévérité des bouffées de chaleur avec $p=0,018$ avec une diminution de 47% contre 21% dans le groupe placebo de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur.

CONCLUSION : Efficacité du *black cohosh* contre placebo chez les patientes en péri-ménopause présentant des symptômes modérés à sévères.

BIAIS EVENTUELS : Biais de sélection, critères de jugement multiples, absence de définition de la péri-ménopause ou post-ménopause précoce.

C. Antidépresseurs et anxiolytiques

Les cinq études analysées concernant les antidépresseurs et anxiolytiques ayant un impact sur les bouffées de chaleur étaient : quatre études expérimentales et une revue de littérature.

Newer Antidepressants and Gabapentin for Hot Flashes : An Individual Patient Pooled Analysis, publiée en 2009.

OBJECTIF : Déterminer l'importance de l'effet des différents traitements sur les bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Une revue de littérature de dix études expérimentales, en double aveugle, randomisées et contre placebo évaluant les nouveaux antidépresseurs et la gabapentine.

POPULATION : Patientes des études sélectionnées en péri-ménopause, ménopause ou post-ménopause.

METHODE : Sélection des études publiées avant 2008 concernant une analyse randomisée, en double aveugle et contre placebo des nouveaux antidépresseurs.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur.

RESULTATS : Les résultats montraient une diminution de l'intensité des bouffées de chaleur de 33% pour la venlafaxine, de 13% à 41% pour la paroxétine, 13% pour la fluoxétine, de 9% à 18% pour la sertraline et de 35% à 38% pour la gabapentine.

CONCLUSION : La venlafaxine, paroxétine, fluoxétine, sertraline et gabapentine permettaient une diminution des bouffées de chaleur.

BIAIS EVENTUELS : Biais de sélection, critère de jugement mal décrit pour certaines études, critère de sélection mal défini : absence de définition de la périménopause ou post-ménopause pour d'autres études.

TITRE	ANNEE DE PUBLICATION	POPULATION	TYPE D'ETUDE	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	TRAITEMENT DE REFERENCE	RESULTATS
<i>Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial.</i>	2000 Loprinzi et al.	229 patientes randomisées. Patientes de plus de 18 ans ayant comme antécédent un cancer du sein, présentant depuis plus d'un mois 14 bouffées de chaleur par semaine pour lesquelles les patientes souhaitent un traitement.	Etude randomisée, double aveugle, contre placebo.	Evaluation du nombre de bouffées de chaleur quotidienne à partir du nombre de bouffées de chaleur et d'un score combiné comprenant nombre et sévérité des bouffées de chaleur.	Placebo.	Diminution significative des bouffées de chaleur dans les trois groupes traités par venlafaxine par rapport au placebo p<0,0001.
<i>Phase III Evaluation of Fluoxetine for Treatment of Hot Flashes.</i>	2002 Loprinzi et al.	81 patientes randomisées. Patientes ayant eu un cancer du sein ou présentant un	Etude randomisée, contre placebo, cross over.	Evaluation du nombre de bouffées de	Placebo.	Diminution de manière non significative des

		risque de cancer, avec au moins 14 bouffées par jour depuis un mois minimum souhaitant un traitement.		chaleur par jour et du score bouffées de chaleur et sévérité.		bouffées de chaleur journalière p<0,54 et du score p< 0,35.
<i>Paroxetine Controlled Release in the Treatment of Menopausal Hot Flashes A Randomized Controlled Trial.</i>	2003 Stearns et al.	165 patientes randomisées. Patientes de plus de 18 ans, ménopausées, présentant une aménorrhée d'au moins 12 mois ou d'au moins six mois avec FSH>40mUI/ml et œstradiol<20pg/ml ou ayant subi il y a au moins six mois une ovariectomie bilatérale.	Etude randomisée, contre placebo, double aveugle, sur 17 sites américains.	Evaluation du changement moyen du score des bouffées de chaleur par rapport au <i>diary hot flash</i> selon la référence initiale chez les patientes traitées par paroxétine 25mg par jour contre placebo au bout de six semaines.	Placebo.	Diminution significative du score avec -3,6 (CI 95%, -6,8 à 6,4, p<0,03).

<p><i>Paroxetine Is an Effective Treatment for Hot Flashes: Results From a Prospective Randomized Clinical Trial.</i></p>	<p>2005 Stearns et al.</p>	<p>151 patientes randomisées. Patientes de plus de 18 ans ayant ou non comme antécédent un cancer du sein, ne souhaitant pas ou ne pouvant pas être traitées par traitement hormonal, avec 14 bouffées de chaleur par semaine depuis au moins un mois, symptomatiques.</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée, contre placebo, double aveugle, et deux cross over tests.</p>	<p>Pourcentage de réduction du nombre de bouffées de chaleur et du score composite au bout de cinq semaines par rapport au placebo.</p>	<p>Placebo.</p>	<p>Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur et du score composite avec $p < 0.0006$ pour celles traitées par 10mg de paroxétine par jour et $p < 0,002$ pour celles traitées par 20mg de paroxétine par jour.</p>
<p><i>Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of Sertraline (Zoloft) for the Treatment of Hot Flashes in Women with Early Stage Breast</i></p>	<p>2006 Kimmick et al.</p>	<p>62 patientes randomisées. Patientes de plus de 18 ans ayant pour antécédent un cancer du sein et présentant des bouffées de chaleur symptomatiques.</p>	<p>Etude randomisée contre placebo, en double aveugle, avec cross over test.</p>	<p>Diminution de 50% du score combiné des bouffées de chaleur.</p>	<p>Placebo.</p>	<p>Diminution non significative du score combiné et du nombre de bouffées de chaleur chez les patientes traitées par sertraline 50mg par jour contre</p>

<i>Cancer Taking Tamoxifen.</i>						placebo au bout de six semaines p<0,7.
<i>Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population.</i>	2006 Gordon et al.	97 patientes de 40 à 65 ans randomisées présentant des bouffées de chaleur	Etude randomisée, contre placebo, double aveugle, cross over.	Diminution de nombre de bouffées de chaleur et du score de bouffées de chaleur associés à la sévérité.	Placebo.	Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur et du score avec p<0,002.
<i>Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial.</i>	2007 Grady et al.	99 patientes randomisées de 40 à 60 ans en péri-ménopause ou post-ménopause ayant au moins 14 bouffées de chaleur par semaine.	Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.	Pourcentage de diminution de la fréquence des bouffées de chaleur et du score.	Placebo.	Absence d'efficacité de la sertraline avec diminution de 38% dans le groupe placebo contre 39% dans le groupe sertraline pour un intervalle de

						confiance à 95% p<0,95.
<i>Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial.</i>	2005 Pandya et al.	420 patientes randomisées, de plus de 18 ans ayant comme antécédent un cancer du sein et présentant au minimum deux bouffées de chaleur par jour.	Etude randomisée contre placebo, double aveugle.	Evaluation de l'effet sur la fréquence, le score de sévérité et la durée.	Placebo.	Diminution de manière significative de la fréquence et du score avec p<0,0001.
<i>Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial.</i>	2003 Guttuso et al.	59 patientes randomisées en post-ménopause et présentant sept bouffées de chaleur ou plus par jour (aménorrhée de plus de 12 mois ou de 6 à 12 mois avec FSH>40mUI/ml et œstradiol<20pg/ml) ou ovariectomie bilatérale dans les deux mois précédents.	Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.	Pourcentage de changement de la fréquence moyenne des bouffées de chaleur au bout de 12 semaines.	Placebo.	Diminution significative de la fréquence des bouffées de chaleur avec p<0,02.

<p><i>Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial.</i></p>	<p>2006 Reddy et al.</p>	<p>60 patientes randomisées de 35 à 60 ans présentant 50 bouffées de chaleur modérées ou sévères par semaine depuis plus de deux mois, avec une salpingectomie et ovariectomie de plus de 12 mois ou une aménorrhée de plus de six mois ou FSH>30mUI/ml.</p>	<p>Etude randomisée, contre placebo, double aveugle.</p>	<p>Pourcentage de changement du score composite nombre de bouffées de chaleur*sévérité au bout de 12 semaines.</p>	<p>Placebo.</p>	<p>Diminution significative du score pour les patientes traitées par œstrogène contre placebo p<0,016, gabapentine contre placebo p<0,004, pas de différence significative œstrogène contre gabapentine p<0,67.</p>
--	------------------------------	---	--	--	-----------------	--

Paroxétine is an effective treatment for hot flashes : results from a prospective randomized clinical trial, publiée en 2005.

OBJECTIF : Déterminer l'efficacité de la paroxétine dans la diminution de la fréquence des bouffées de chaleur et du score composite contre placebo.

TYPE D'ETUDE : Etude contre placebo, double aveugle, randomisée, double cross over, stratifiée.

POPULATION : Recrutement dans six centres des Etats-Unis, 152 patientes présentant 14 bouffées de chaleur par semaine depuis au moins un mois, de plus de 18ans avec ou sans antécédent de cancer du sein, ne souhaitant pas ou ne pouvant prendre un traitement hormonal.

METHODE : Randomisation dans deux bras de chacune des patientes tirées au sort dans un bras paroxétine 10mg contre placebo et paroxétine 20mg contre placebo durant quatre semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Pourcentage de réduction du nombre des bouffées de chaleur et du score composite par rapport au score initial correspondant à la première semaine et mesuré à la 5^{ème} et 9^{ème} semaine.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution de la fréquence des bouffées de chaleur de 40,6% pour une prise quotidienne de 10mg de paroxétine contre 13,7% pour le placebo avec $p=0,0006$ et une diminution de 51,7% contre 26,6% pour une prise de 20mg de paroxétine contre placebo avec $p=0,002$ au bout de neuf semaines. Le score composite diminué également de manière significative avec une diminution de 45,6% contre 13,7% pour la paroxétine 10mg, $p=0,0008$ et 56,1% contre 28,5% pour la paroxétine 20mg, $p<0,001$. L'étude ne montrait pas de différence significative de diminution de fréquence des bouffées de chaleur entre une prise quotidienne de 10mg ou de 20mg de paroxétine.

CONCLUSION : Efficacité de la paroxétine dans la diminution des bouffées de chaleur.

BIAIS EVENTUELS : Biais de suivi, absence de description du score composite.

Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population, publiée en 2006.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité de la sertraline dans la diminution des bouffées de chaleur contre placebo, ainsi que son efficacité sur les troubles de l'humeur et sur les indicateurs de qualité de vie.

TYPE D'ETUDE : Etude Randomisée, contre placebo, double aveugle.

POPULATION : 102 patientes de 40 à 65 ans présentant des bouffées de chaleur et ne prenant ni de traitement hormonal ni d'antidépresseurs.

METHODE : Réalisation de deux groupes en double aveugle recevant 50mg de sertraline ou placebo par jour durant huit semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Diminution du nombre et de la sévérité des bouffées de chaleur.

RESULTATS : L'étude a montré une diminution du nombre de bouffées de chaleur par semaine de 2,8 chez les patientes traitées par sertraline 50mg contre placebo à partir de huit semaines d'utilisation avec $p=0,007$ pour un intervalle à 95% (0,8- 4,9). L'étude ne retrouvait pas de diminution de la sévérité des bouffées de chaleur, mais elle retrouvait une diminution significative du score composite avec $p= 0,001$.

CONCLUSION : Une diminution significative des bouffées de chaleur sous sertraline 50mg par jour durant huit semaines contre placebo.

BIAIS EVENTUELS : Durée de suivi courte et une seule dose de sertraline étudiée, critères de sélection des patientes mal définis de même pour le critère de jugement principal.

Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial, publiée en 2011.

OBJECTIF : Déterminer l'efficacité et la tolérance de 10 mg et de 20 mg de sertraline par jour dans le soulagement de la sévérité et de la fréquence des bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contre placebo, double aveugle, bras parallèle.

POPULATION : Patientes de 40 à 62 ans en périménopause (aménorrhée de 60 jours ou plus durant l'année précédente) ou en post-ménopause (aménorrhée depuis 12 mois ou plus depuis les dernières règles) ou hystérectomie avec ablation d'un ou des deux ovaires avec FSH>20mUI/ml et œstradiol \leq 50pg/ml, globalement en bonne santé et présentant au moins quatre bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par jour sur une période de trois semaines.

METHODE : Les patientes en groupe parallèles ont reçu 10mg d'escitalopram par semaine durant quatre semaines ou le placebo. Au bout de quatre semaines si la diminution des bouffées de chaleur était de moins de 50% ou s'il n'y avait pas de diminution de la sévérité des bouffées de chaleur, elles recevaient 20mg par jour pendant quatre semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes par jour rapportées par les patientes sur leur calendrier quotidien.

RESULTATS : L'étude trouvait une diminution de la fréquence des bouffées de chaleur par jour sous escitalopram 10mg au bout de huit semaines. La moyenne étant de 9,78 bouffées de chaleur par jour, elle passe à 5,26 bouffées par jour sous escitalopram contre 6,43 par jour sous placebo avec $p<0,001$. De même l'étude montrait une diminution de la sévérité des bouffées de chaleur la moyenne étant de 2,17 elle passe à 1,63 sous escitalopram avec $p<0,001$.

CONCLUSION : L'escitalopram 10 mg ou 20 mg par jour permettait de soulager les patientes tout en étant bien toléré.

BIAIS EVENTUELS : Biais de suivi, biais de mémorisation, difficulté de généralisation des résultats.

Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial, publiée en 2007.

OBJECTIF : Evaluer l'effet de la sertraline sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur chez les femmes en bonne santé en péri-ménopause et post-ménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, double aveugle.

POPULATION : 121 patientes de 40 à 60ans présentant au moins 14 bouffées de chaleur par semaine et motivées par la prise de sertraline.

METHODE : Les patientes étaient traitées par sertraline 50 mg par jour pendant deux semaines si aucuns effets secondaires n'étaient rapportés la dose était augmentée à 100mg de sertraline pendant quatre semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Le pourcentage de changement dans la fréquence des bouffées de chaleur et dans le score moyen obtenu par division de la sévérité par le nombre de bouffées de chaleur quotidiennes rapportées sur leur calendrier.

RESULTATS : L'étude ne montrait pas de différence significative dans la diminution de la fréquence des bouffées de chaleur chez les femmes traitées par sertraline contre placebo avec une diminution de 38% avec placebo contre 39% avec sertraline, $p=0,95$ de même pour le score moyen avec $p=0,86$ mais faisait part d'une augmentation des effets secondaires sous sertraline contre placebo.

CONCLUSION : Absence d'efficacité sur la fréquence des bouffées de chaleur des femmes en bonne santé en périménopause ou post-ménopause.

BIAIS EVENTUELS : Niveau de preuve 1. Cohérence externe limitée possible efficacité de la sertraline chez les femmes présentant des antécédents de cancer du sein et chez les patientes présentant en plus des bouffées de chaleur des signes de dépression.

D. Activité physique

Les trois études analysées sur l'activité physique étaient deux études expérimentales et une revue de littérature.

Exercise for vasomotor menopausal symptoms, publiée en 2014.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité des différents types d'activité physique sur les symptômes vasomoteurs chez les patientes en périménopause et post-ménopause.

TYPE D'ETUDE : Revue de littérature d'études randomisées et contrôlées.

POPULATION : Patientes en périménopause ou post-ménopause spontanée ou chirurgicale présentant des symptômes vasomoteurs.

METHODE : Sélection des études comparant l'activité physique quelle qu'elles soient à un placebo ou à un autre traitement des symptômes vasomoteurs de la périménopause et ménopause. Cinq études ont été analysées.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Efficacité sur la fréquence et la sévérité des symptômes.

RESULTATS : Elles ne montraient pas de différence significative dans la baisse de la sévérité et de la fréquence des bouffées de chaleur entre exercice physique et placebo. De même l'étude ne retrouvait pas de diminution significative des bouffées

de chaleur chez les patientes réalisant une activité physique par rapport au traitement hormonal ou au yoga.

CONCLUSION : Les études existantes ne sont pas suffisantes pour montrer une efficacité de l'activité physique dans la baisse des symptômes vasomoteurs.

BIAIS EVENTUEL : Etudes de mauvaises qualités avec faible population.

TITRE	ANNEE DE PUBLICATION	POPULATION	TYPE D'ETUDE	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	TRAITEMENT DE REFERENCE	RESULTATS
<i>Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial.</i>	2007 Elavsky et al.	164 patientes de 42 à 58 ans présentant des symptômes vasomoteurs, sédentaires (activité deux fois par semaine 30 min).	Randomisée, contrôlée, ouverte.	Evaluation de l'impact sur le score <i>UQOL</i> (<i>Utian Quality of Life Scale</i>).	Activité quotidienne.	Amélioration significative de la qualité de vie dans le groupe training ou yoga par rapport au groupe témoin avec $p < 0,05$.
<i>Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life—a randomized controlled trial.</i>	2012 Luoto et al.	176 patientes de 43 à 63 ans présentant des symptômes vasomoteurs sédentaires (activité deux fois par semaine 30 min) avec une aménorrhée de trois à 36 mois.	Randomisée, contrôlée, ouverte.	Evaluation du nombre de bouffées de chaleur.	Activité quotidienne.	Absence de différence significative entre les deux groupes avec $p = 0,64$.

<p><i>Efficacy of Exercise for Menopausal Symptoms: A Randomized Controlled Trial.</i></p>	<p>2014 Sternfeld et al.</p>	<p>355 patientes de 40 à 62 ans sédentaires, en périménopause ou post-ménopause présentant 14 symptômes vasomoteurs par semaine durant trois semaines consécutives.</p>	<p>Randomisée, contrôlée, ouverte.</p>	<p>Evaluation du nombre de bouffées de chaleur.</p>	<p>Activité quotidienne.</p>	<p>Absence de différence significative entre les deux groupes avec $p=0,43$.</p>
<p><i>Assessment of soy phytoestrogens and exercise on lipid profiles and menopause symptoms in menopausal women.</i></p>	<p>2008 Hanachi et al.</p>	<p>37 patientes en post-ménopause depuis 5,47 ans +/- 3,4 avec FSH>25uL et œstradiol<50pg.m-1 de 52,2 ans +/- 4,6 et présentant des bouffées de chaleur.</p>	<p>Randomisée, contrôlée, ouverte.</p>	<p>Evaluation du nombre de bouffées de chaleur.</p>	<p>Consommation de lait de soja uniquement.</p>	<p>Diminution significative du nombre de bouffées de chaleur dans le groupe exercice+ lait de soja par rapport au groupe lait de soja seul avec $p<0,05$.</p>

<i>Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy.</i>	2004 Lindh Astrand et al.	75 patientes de 48 à 63 ans présentant des bouffées de chaleur en ménopause depuis au moins six mois.	Randomisée, contrôlée, ouverte.	Evaluation du nombre de bouffées de chaleur.	Œstrogène 2mg par jour.	Diminution plus importante et de manière significative des bouffées de chaleur avec $p < 0,01$ dans le groupe œstrogène.
---	------------------------------	---	---------------------------------	--	-------------------------	--

Effect of aerobic training on hot flushes and quality of life: a randomized controlled trial, publiée en 2012.

OBJECTIF : Estimer l'efficacité de l'aérobic sur la fréquence des bouffées de chaleur et la qualité de vie.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée.

POPULATION : Femmes caucasiennes en Finlande de 40 à 63 ans symptomatiques sédentaires (activité physique moins de deux fois par semaine) non traitée par traitement hormonal.

METHODE : 176 patientes ont été randomisées par informatique dans le groupe témoin ou traitement. Les patientes du groupe activité physique réalisées 50 minutes d'activité quatre fois par semaine durant six mois.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation du nombre de bouffées de chaleur.

RESULTATS : 154 femmes : 74 dans le groupe intervention et 80 dans le groupe contrôle présentaient une diminution significative des bouffées de chaleur nocturnes chez les femmes pratiquant une activité physique ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, mais pas de différence significative pour les bouffées de chaleur journalière.

CONCLUSION : L'activité physique permettait de diminuer le nombre de bouffées de chaleur nocturnes et améliorer la qualité de vie.

BIAIS EVENTUELS : Biais de suivi, biais de mémorisation et difficulté de généralisation.

Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: A randomized controlled trial, publiée en 2014.

OBJECTIF : Déterminer l'efficacité du yoga dans la diminution des symptômes vasomoteurs.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, double aveugle.

POPULATION : Patientes en périménopause ou ménopause recrutées sur trois sites Indianapolis, Seattle et Oakland de 40 à 62 ans présentant au moins 14 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine.

METHODE : L'étude a étudié 249 femmes. Les patientes étaient randomisées dans 107 dans le groupe yoga, 142 dans le groupe témoin soit une activité quotidienne. Elles étaient conjointement randomisées dans le groupe avec supplémentation en oméga 3 : 1,8g/ jour ou placebo. Les patientes réalisaient 20 minutes de yoga par jour pendant six semaines contre une activité quotidienne.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la fréquence des symptômes vasomoteurs.

RESULTATS : Elle ne montrait pas de diminution significative de la fréquence des bouffées de chaleur dans le groupe yoga contre une activité quotidienne au bout de six semaines de même au bout de 12 semaines.

CONCLUSION : Absence de différence dans la diminution des bouffées de chaleur entre le yoga et une activité quotidienne autre.

BIAIS EVENTUELS : Biais de sélection, faible durée d'évaluation.

II. Métrorragies

Chinese herbal medicines for the treatment of non-structural abnormal uterine bleeding in perimenopause: A systematic review and a meta-analysis, publiée en septembre 2018.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la sûreté des herbes chinoises (Baishao (*Paeoniae Radix Alba*), Dihuang (*Rehmanniae Radix*), Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*), Huangqi (*Astragali Radix*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Dangshen (*Codonopsis Radix*), Ejiao (*Asini Corii Colla Qiancao* (*Rubiae Radix* et *Rhizoma*), Mohanlian (*Eclipta P rostrata*), Nüzhenzi (*Ligustri Lucidi Fructus*), Yimucao (*Leonuri Herba*), Shanzhuyu (*Corni Fructus*)) dans le traitement des métrorragies chez les femmes en périménopause.

TYPE D'ETUDE : Revue de littérature ayant analysée 15 études randomisées contrôlées comparant l'efficacité des herbes chinoises par rapport au traitement hormonal sur les métrorragies

POPULATION : Patientes en périménopause avec un diagnostic de saignement utérin anormal.

METHODE : Sélection des articles sur *Cochrane* avec lecture des abstracts par deux lecteurs indépendants. Utilisation des critères de qualité *Cochrane* pour sélection des études.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Le taux d'hémostase, la normalisation des menstruations, le taux d'hémoglobine et les symptômes de la périménopause.

RESULTATS : Les études montraient une efficacité des herbes chinoises dans la régulation des troubles du cycle menstruel par rapport au traitement hormonal de manière significative RR 1,20 ; 95% CI 1,06 à 1,34; P =0,003.

CONCLUSION : Les herbes chinoises permettaient une amélioration des troubles menstruels avec une bonne tolérance.

BIAIS EVENTUELS : Etudes sélectionnées de faible qualité et difficulté de généralisation.

TITRE	ANNEE DE PUBLICATION	POPULATION	TYPE D'ETUDE	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	TRAITEMENT DE REFERENCE	RESULTATS
<i>The clinical observation on self-made Zhi Xue Fang in treating deficiency of liver and kidney-yin of Perimenopausal dysfunction uterine bleeding.</i>	2016 Cai et al. Etude en chinois.					
<i>Clinical observation of Chinese medicine treatment of Qi deficiency and blood stasis type metrorrhagia.</i>	2013 Gao et al. Etude en chinois.					
<i>Clinical Observation on Treatment of Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bleeding (Type of Liver-Kidney Yin Deficiency) by Nourishing Liver and Kidney.</i>	2012 He et al. Etude en chinois.					
<i>Baohua decoction for the treatment of 60 cases of functional uterine bleeding in perimenopausal period.</i>	2009 Han et al. Etude en chinois.					
<i>Spleen and Kidney Soup Treatment of Menopausal DUB Randomized Parallel Group Study.</i>	2014 Kuang et al. Etude en chinois.					

<i>The Clinical Observation on Treating Perimenopausal Abnormal Uterine Bleeding with Kidney yin Deficiency Type by Gongxueting.</i>	2016 Li et al. Etude en chinois.					
<i>Clinical observation on treating menopause DUB with Ankun decoction.</i>	2014 Lin et al. Etude en chinois.					
<i>Observation on Curative Effect of Gynecological Xuejianchou Pill on Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bleeding.</i>	2017 Lui et al. Etude en chinois					
<i>Clinical Study on Treatment of Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bupeng with Bushen Huoxue Therapy.</i>	2017 Teng et al. Etude en chinois.					
<i>Bushen Huoxue treatment of kidney deficiency and blood stasis peimenopausal dysfunction uterine bleeding of clinical research.</i>	2009 Wang et al. Etude en chinois.					
<i>The Clinical Study of Jianpiguchong Soup In Treating Hemorrhagic Period of Climacteric Dysfunctional Uterine Bleeding.</i>	2009 Wang et al. Etude en chinois.					
<i>Yi Qi Jian Pi Gu Chong Decoction for Splenic Deficiency Menopausal Bleeding.</i>	2017 Xu et al. Etude en chinois.					

Clinical Study on Treatment of Climacteric DUB with Xigui Yimu Decoction.	2015 Yang et al. Etude en chinois.					
Clinical Effect of Wuxian Zhixue Granules on Climacteric Dysfunctional Uterine Bleeding: A Clinical observation of 36 Cases.	2014 Zhang et al. Etude en chinois.					
Efficacy of Shenghua Decoction in Treatment of Perimenopausal Dysfunctional Uterine Bleeding.	2016 Zhang et al. Etude en chinois.					

III. Symptômes de la périménopause

A. Phytothérapie

Les quatre études analysées sur la phytothérapie étaient des études expérimentales.

Effect of Low-dose French Maritime Pine Bark Extract on Climacteric Syndrome in 170 Perimenopausal Women A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial, publiée en 2013.

OBJECTIF : Evaluer l'effet d'une faible dose journalière de pycnogéol sur les symptômes climateriques.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, double aveugle, contre placebo.

POPULATION : Patientes taiwanaises de 42 à 58 ans présentant des cycles irréguliers avec symptômes climateriques.

METHODE : 170 Patientes ont été randomisées par ordinateur entre un groupe traité par pycnogéol 30mg par jour pendant 12 semaines et un groupe placebo.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Diminution des symptômes vasomoteurs.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution significative avec $p < 0,05$ des bouffées de chaleur et des troubles du sommeil dans le groupe traité par une prise journalière de pycnogéol 30mg contre placebo. Il n'a pas été montré d'efficacité sur les autres symptômes de la périménopause.

CONCLUSION : Efficacité du pycnogéol dans les troubles vasomoteurs mais avec un moindre effet que pour une dose journalière de 100mg.

BIAIS EVENTUEL : Biais de mémorisation.

Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial, publiée en 2006.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité d'une association *St John's wort* et *black cohosh* (millepertuis et actae à grappe) chez les femmes avec un syndrome climatérique.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle.

POPULATION : Patientes de 45 à 60 ans présentant des symptômes climatériques depuis au moins trois mois et un score *Hamilton* de dépression de 15 à 23 points.

METHODE : 290 patientes ont été réparties entre un groupe témoin et un groupe traitement. Elles ont reçu deux comprimés deux fois par jour pendant 16 semaines

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation du *Menopause Rating Scale*.

RESULTATS : L'étude montrait une baisse significative du score de l'échelle d'évaluation de la ménopause ou *MRS* avec $p < 0,001$ chez les patientes traitées par l'association de 70mg de *St John's wort extract* et de 3,75mg de *black cohosh* à partir de huit semaines et de même au bout de 16 semaines.

CONCLUSION : Efficacité de l'association fixe de millepertuis et actae à grappe dans le traitement des symptômes climatériques avec un impact psychologique prononcé.

BIAIS EVENTUELS : Biais de mémorisation et biais de suivi.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Chinese herbal medicine granules for the treatment of menopausal symptoms by stages, publiée en 2016.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la sûreté des herbes chinoises sous forme de granules formule danzhi quing'e, erzhi et leur combinaison dans le traitement des symptômes de la ménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

POPULATION : Patientes recrutées à l'hôpital universitaire de Taijin. Patientes en périménopause ou post-ménopause. Pour les patientes en périménopause : de 40 à 60 ans présentant 14 bouffées de chaleur par semaine depuis quatre semaines et des troubles du cycle menstruel depuis au moins trois mois.

METHODE : Les patientes ont été classées tout d'abord dans le groupe périménopause ou post-ménopause, puis randomisées en groupe traitement DZQE, EZ, combinées ou contre placebo. 197 patientes en périménopause ont été randomisées. Elles ont reçu un paquet de granules par jour pendant 12 semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de l'amélioration de la qualité de vie avec le *MENQOL* questionnaire.

RESULTATS : L'étude mettait en évidence une baisse significative des bouffées de chaleur avec $p < 0,05$ dans le groupe traité par la formule DZQE (association de sauge rouge, anemarrhena, eucommia ulmoide et psoralia corylifolia) contre placebo. Les autres formules médicinales n'avaient pas d'impact significatif. Il n'a pas été montré d'efficacité significative de la formule DZQE sur les autres symptômes.

CONCLUSION : Efficacité de la formule DZQE dans le traitement des bouffées de chaleur.

BIAIS EVENTUELS : Biais de sélection et de suivi, généralisation des résultats limitée, validité interne de faible puissance.

Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms : a randomized, controlled trial, publiée en 2009.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité de l'association hypericum perforatum (millepertuis) et vitex agnus castus (gattilier) dans le traitement des symptômes de la ménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, contre placebo, en bras parallèles.

POPULATION : Patientes recrutées à Melbourne, de 40 à 60 ans, en ménopause ou périménopause tardive : soit des cycles irréguliers de plus de trois mois et présentant au moins quatre bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par 24h et un score de 20 et plus selon le *Greene Climacteric Scale*.

METHODE : 100 patientes ont été randomisées, 50 dans chaque groupe. Les patientes recevaient trois comprimés un le matin et deux dans la journée de 300mg de millepertuis et deux comprimés le matin de 500mg de gattilier durant 12 semaines ou le placebo.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution dans les deux groupes des bouffées de chaleur et des symptômes dépressifs sans différence significative. L'association millepertuis perforé et gattilier ne présentait donc pas d'effets supérieur à une prise d'amidon modifié, cellulose, stéarate de magnésium et phosphate de calcium.

CONCLUSION : Cette association phytothérapique ne présentait pas d'effets supérieurs à un traitement placebo dans le traitement des symptômes de la ménopause mais était bien tolérée.

BIAIS EVENTUELS : Biais de suivi, association des plantes pouvant avoir des effets antagonistes.

B. Massages

L'étude analysée sur les massages ou Gua sha thérapie était une étude expérimentale.

Effect of Gua sha therapy on perimenopausal syndrome: a randomized controlled trial, publiée en 2017.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la sûreté du Gua sha thérapie dans le traitement des symptômes de la périménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, ouverte, prospective.

POPULATION : Patientes de 40 à 60 ans, provenant de la région de Jiangsu en Chine, présentant des troubles menstruels depuis au moins trois mois ou une aménorrhée de deux à 12 mois et présentant : des symptômes vasomoteurs, des troubles somatiques (insomnie, fatigue, migraine, paresthésie), des troubles psychologiques (nervosité, mélancolie), ou des symptômes urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, infections urinaires).

METHODE : Les 80 patientes ont été randomisées dans le groupe interventionnel et le groupe témoin, 40 dans chaque groupe. Les patientes dans le groupe témoin ne recevaient qu'un traitement par phytothérapie (Quingxin Zishen Tang) durant huit semaines deux fois par jour pendant que les patientes dans le groupe interventionnel recevaient une association phytothérapie et Gua sha thérapie une fois par semaine.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la qualité de vie par *MENQOL* questionnaire, des symptômes de la périménopause avec le *Kupperman Index* et des dosages hormonaux.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution significative avec $p < 0,05$ des bouffées de chaleur, paresthésies, insomnies, nervosité, syndrome dépressif, fatigue et migraine dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Le *Kupperman Index* était modifié de manière significative avec $p < 0,01$ en faveur du groupe traitement, différence de $4,86 \pm 6,15$ sauf pour les symptômes sexuels. La qualité de vie était

améliorée avec un score *MENQOL* différent de 4,46+/- 7,82 avec $p < 0,01$. Il n'y avait pas de différence significative sur les taux hormonaux.

CONCLUSION : Efficacité du Gua sha thérapie dans le traitement des symptômes de la périménopause et de l'amélioration de la qualité de vie.

BIAIS EVENTUELS : Biais de suivi absence d'aveugle, généralisation limitée, biais de sélection, faible échantillon, critère de jugement multiple.

C. Exercice physique

Les deux études analysées sur l'exercice physique étaient des études expérimentales.

Efficacy of Exercise for Menopausal Symptoms : A Randomized Controlled Trial, publiée en 2014.

OBJECTIF : Déterminer l'efficacité de l'activité physique dans le soulagement des symptômes vasomoteurs et autres.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée.

POPULATION : Patientes de 40 à 62 ans présentant au moins 14 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine durant trois mois consécutifs avec au moins quatre épisodes sévères par semaine, en périménopause tardive ou post-ménopause, recrutées sur trois sites : Oakland, Indianapolis et Seattle, avec $FSH > 20 \text{ mUI/L}$ et $\text{œstradiol} < 50 \text{ pg/ml}$.

METHODE : Les 248 patientes ont été randomisées en deux groupe : 106 activité physique et 142 activité quotidienne. L'activité physique consistait en un entraînement aérobic trois fois par semaine, cinq à dix minutes, durant 12 semaines. Les patientes choisissaient entre tapis roulant, vélo elliptique et vélo d'appartement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la fréquence des bouffées de chaleur à partir du *dialy diary*.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution des bouffées de chaleur de 2,4 par jour non significatif avec $p=0,47$. Pour les autres critères de jugement : les symptômes dépressifs et les troubles du sommeil diminuaient dans les deux groupes sans différence significative entre les deux. L'étude montrait un effet bénéfique de l'activité physique sur les symptômes de la périménopause quelle que soit l'activité effectuée.

CONCLUSION : L'activité physique ne permettait pas de diminution significative des symptômes de la périménopause, mais avait tout de même un effet bénéfique sur la qualité de vie.

BIAIS EVENTUEL : Limitation liée à la fréquence de l'activité physique.

Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome *: a randomized control study, publiée en 2008.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité du yoga sur les capacités cognitives dans le syndrome climatérique.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, prospective.

POPULATION : Les patientes ont été recrutées à partir de 14 centres de recherche sur le yoga en Inde. Patientes de 40 à 55 ans, en périménopause avec une FSH ≥ 15 mUI/ml le 6^{ème} jour du cycle si régulier ou présentant des cycles irréguliers ou une aménorrhée.

METHODE : 108 patientes ont été randomisées, 54 dans chaque groupe. Les patientes du groupe yoga réalisaient des activités de respiration, de méditation et la posture de salutation au soleil, pendant que le groupe témoin réalisait d'autres activités physiques, une heure par jour, cinq fois par semaine durant huit semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation des symptômes vasomoteurs, de la mémoire et de la concentration à partir d'une *chek-list*, du *SLCT* et du *PGIMS* (ensemble de 10 tests : huit verbaux, un géométrique et un sur la reconnaissance d'objets).

RESULTATS : L'étude montrait une efficacité supérieure du yoga par rapport à une autre activité physique sur : la mémoire ancienne, l'attention et la concentration, le rappel immédiat, la rétention verbale et la reconnaissance avec $p < 0,001$. En revanche, l'étude montrait l'absence d'efficacité des activités physiques sur la mémoire récente et le rappel visuel. Une efficacité sans différence entre le yoga et les autres activités physiques sur l'équilibre mental et le rappel différé.

CONCLUSION : Le yoga semblait présenter une efficacité sur certains éléments de la mémoire et de la concentration durant la péri-ménopause.

BIAIS EVENTUELS : Biais lié à l'absence d'aveugle, généralisation des résultats limitée, biais de sélection utilisation.

D. Alimentation

Les trois études analysées sur l'alimentation étaient trois études expérimentales.

Efficacy of Omega-3 Treatment for Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial, publiée en 2014.

OBJECTIF : Déterminer l'efficacité et la tolérance des acides gras oméga 3 dans la réduction de symptômes vasomoteurs.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, contre placebo.

POPULATION : Patientes recrutées à : Oakland, Seattle et Indianapolis, de 40 à 62 ans, en péri-ménopause soit une aménorrhée de 60 jours au plus l'année précédente

ou en post-ménopause soit une aménorrhée de 12 mois depuis le dernier cycle ou une hystérectomie avec FSH>20mUI/ml et présentant au moins 14 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine dont quatre épisodes sévères par semaine.

METHODE : Les 355 patientes ont été randomisées en deux groupes : 177 dans le groupe oméga 3 et 178 dans le groupe témoin, puis randomisées secondairement dans trois groupes activité physique, yoga et activité quotidienne. Les patientes bénéficiaient d'une supplémentation en oméga 3 à 1,8g par jour durant 12 semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : La fréquence des symptômes vasomoteurs à partir du *daily diary*.

RESULTATS : L'étude ne montrait pas d'effet significatif de la consommation d'oméga 3 sur les symptômes de la péri-ménopause avec $p=0,28$.

CONCLUSION : Absence d'effet de la supplémentation en Omega 3 sur les symptômes de la péri-ménopause.

BIAIS EVENTUELS : Biais de sélection et dosage faible en oméga 3.

The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial, publiée en 2017.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle combinée dans le traitement des symptômes et de la détérioration métabolique précoce de la péri-ménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude pilote randomisée, bras parallèles, non aveugle.

POPULATION : Patientes recrutées à Rome en période de transition selon la classification *STRAW* et présentant des symptômes.

METHODE : 90 patientes ont été randomisées en deux groupes sans aveugle : 60 dans le groupe traité et 30 dans le groupe témoin. Les patientes ont bénéficié de la prise de Zemiar® journalière durant six mois.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluer l'efficacité de Zemiar® sur les symptômes de la périménopause à partir du score modifié de *Kupperman* à six mois.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution significative des bouffées de chaleur, des insomnies, de l'irritabilité et de la fatigue dans le groupe supplémenté par Zemiar® [passiflore officinale, soja, calcium, magnésium, vitamine K et D, resveratrol (polyphénol présent dans le raisin), quercetine] par rapport au groupe témoin avec $p < 0,001$ à six mois. Il n'y avait pas d'impact de la supplémentation sur les critères biologiques cholestérol, BMI, FSH, LH et glycémie.

CONCLUSION : Zemiar® était efficace et sûre dans le traitement des symptômes précoces de la périménopause.

BIAIS EVENTUELS : biais de sélection, biais de suivi, généralisation limitée.

New equol supplement for relieving menopausal symptoms: Randomized, placebo-controlled trial of Japanese women, publiée en 2009.

OBJECTIF : Evaluer l'effet d'une supplémentation par le nouveau *equol S* dans le traitement des symptômes de la ménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, double aveugle, contre placebo.

POPULATION : Patientes japonaises de 40 à 59 ans, en périménopause ou ménopause, recrutées sur la notion de changement de cycles dans les 12 derniers mois.

METHODE : L'étude a étudié 134 patientes. Les patientes ont été randomisées en trois groupes : placebo, *equol* 10mg par jour au petit déjeuner et *equol* 10mg trois fois par jour à chaque repas, suivies durant 12 semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de l'impact sur les symptômes de la ménopause à partir des questionnaires *Greene Climacteric Scale* et *Menopausal Symptoms Rating Scale*.

RESULTATS : Le groupe traité par prise de capsule de 10mg d'huile de soja trois fois par jour présentait une diminution significative de l'anxiété, de la fatigue, une augmentation de la vigueur ainsi qu'une diminution significative des signes vasomoteurs par rapport au groupe placebo avec $p < 0,05$.

CONCLUSION : Efficacité du nouveau *equol S* dans le traitement des symptômes de la ménopause lors d'une prise trois fois par jour de 10mg sur 12 semaines.

BIAIS EVENTUELS : Généralisation limitée, description limitée des critères de sélection.

IV. Dépression

Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy : a randomized control study, publiée en 2008.

OBJECTIF : Evaluer l'effet du yoga sur les symptômes climactériques, le stress perçu et la personnalité des femmes en péri-ménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée en deux bras parallèles, prospective.

POPULATION : 201 Patientes de 45 à 55 ans indiennes présentant des symptômes de la ménopause avec cycles irréguliers ou arrêtés ou cycle régulier avec $FSH > 15 \text{mUI/ml}$ au 6^{ème} jour.

METHODE : L'étude a étudié 108 patientes, 54 dans chaque groupe. Un groupe pratiquait le yoga thérapie comprenant : 10 minutes de salutations au soleil, 10 minutes d'activité de respirations, 15 minutes de lecture et de diète et 25 minutes de méditation, et l'autre un ensemble d'activités physiques comprenant : marche rapide 10 minutes, étirements 10 minutes, repos 25 minutes et lecture 15 minutes une heure par jour, cinq jours par semaine durant huit semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de l'effet du yoga thérapie à partir du *Greene Climacteric Scale* et le *Perceveid Stress Scale*.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution significative du score de l'échelle *PSS* (stress perçu) dans le groupe yoga par rapport au groupe activité physique avec $p < 0,01$. Le yoga montrait une diminution significative par rapport à une autre activité des symptômes vasomoteurs selon le *Greene Climacteric Scale* $p < 0,05$.

CONCLUSION : La thérapie par yoga permettait une diminution du stress perçu et des symptômes vasomoteurs durant la périménopause par rapport aux autres activités physiques pratiquées durant huit semaines.

BIAIS EVENTUELS : Biais lié à l'ensemble de représentativité de l'échantillon par rapport à la population générale, biais de suivi par absence de double aveugle.

V. Insomnie

A. L'acupuncture

L'étude analysée sur l'acupuncture était une étude expérimentale.

Acupuncture Improves Peri-menopausal Insomnia : A Randomized Controlled Trial, publiée en 2017.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité à court terme de l'acupuncture dans le traitement de l'insomnie durant la périménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée contre placebo, en bras parallèles, simple aveugle.

POPULATION : 84 patientes recrutées en Chine à Shanghai, avec un diagnostic d'insomnie chronique établi à partir de la classification internationale des troubles du sommeil, présentant des troubles du sommeil, trois jours par semaine depuis trois semaines, en péri-ménopause correspondant à des cycles irréguliers ou à une aménorrhée de moins de 60 jours consécutifs.

METHODE : Les 74 patientes ont été randomisées en deux groupes : un groupe acupuncture et un groupe témoin. Les patientes recevaient trois fois par semaine pour un total de dix séances avec le même acupuncteur. Le groupe témoin était traité par la méthode Streitberger au même point d'acupuncture.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluer le changement du score *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*.

RESULTATS : L'étude montrait une efficacité significative de l'acupuncture sur le temps d'endormissement, sur le temps total de sommeil mais absence de différence sur la qualité de sommeil. Le *PSQI* diminuait de 16,65 à 8,62 dans le groupe acupuncture, contre 16,05 à 14,77 dans le groupe placebo avec $p < 0,001$.

CONCLUSION : Efficacité de l'acupuncture dans le traitement de l'insomnie en péri-ménopause.

BIAIS EVENTUELS : Biais lié à l'absence de double aveugle et à l'effet opérateur dépendant, faible échantillon de patientes.

B. Hypnotiques et les antidépresseurs

Les deux études analysées une sur les hypnotiques et une sur les antidépresseurs étaient des études expérimentales.

Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial, publiée en 2012.

OBJECTIF : Evaluer l'effet de l'escitalopram sur l'insomnie et la qualité du sommeil chez les patientes en péri-ménopause ou ménopause avec des bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, multicentre, contre placebo, double aveugle.

POPULATION : 205 Patientes de 40 à 62 ans globalement en bonne santé en péri-ménopause soit une aménorrhée de 60 jours ou plus l'année précédente, ou en ménopause et rapportant au moins 28 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine.

METHODE : L'étude a étudié 205 patientes. Les patientes ont été randomisées dans le groupe traitement par placebo ou escitalopram 10mg par jour durant quatre semaines. Si au bout des quatre semaines les patientes rapportées une diminution des bouffées de chaleur de moins de 50% la dose d'escitalopram était augmentée à 20mg par jour pour les quatre semaines suivantes.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluer l'efficacité de l'escitalopram sur le sommeil à partir du *Insomnia Severity Index* à huit semaines. Critères de jugement secondaires : Evaluer l'effet sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur.

RESULTATS : L'étude montrait une différence significative de l'insomnie au bout de huit semaines chez les patientes traitées par escitalopram 10 mg par jour par rapport au groupe placebo, mais sans impact sur la qualité du sommeil perçue. Le score *ISI* diminuait de 41% dans le groupe traité, contre 24% dans le groupe placebo avec $p < 0,001$.

CONCLUSION : Escitalopram 10 mg à 20 mg par jour permettait une diminution de l'insomnie et des troubles du sommeil à partir de huit semaines de prise.

BIAIS EVENTUELS : Biais lié au choix du critère de jugement principal, faible puissance, biais de sélection : patientes globalement en bonne santé.

Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial, publiée en 2006.

OBJECTIF : Evaluer l'eszopiclone 3mg dans le traitement de l'insomnie durant la périménopause et la ménopause récente.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée contrôlée, en double aveugle, bras parallèles, multicentre.

POPULATION : 232 Patientes de 40 à 60 ans, en périménopause ou ménopause selon les critères *STRAW*, présentant une insomnie définie comme une latence d'endormissement de plus de 45 minutes et une durée de sommeil de moins de six heures depuis un mois.

METHODE : 410 patientes ont été randomisées : 209 dans le groupe placebo, 201 dans le groupe traité par eszopiclone trois mg par jour. Les patientes ont été suivies quatre semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de la latence d'endormissement selon le calendrier de sommeil.

RESULTATS : L'étude montrait une diminution significative de la latence d'endormissement $p < 0,001$ pour le critère principal, une augmentation du temps de sommeil et une amélioration de la qualité de sommeil dans le groupe traité. L'étude ne retrouvait pas d'effet rebond après l'arrêt du traitement.

CONCLUSION : L'eszopiclone 3 mg était efficace dans l'insomnie et permettait une amélioration de la qualité de vie.

BIAIS EVENTUEL : Niveau de preuve 1.

VI. L'incontinence urinaire

Un article traitant des thérapeutiques ayant une action sur l'incontinence urinaire a été présélectionné. Il n'a pas été gardé après étude des critères d'éligibilité.

VII. Symptômes sexuels

A. Antidépresseurs

L'étude analysée sur les hypnotiques était une étude expérimentale.

Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms : a randomized controlled trial, publiée en 2012.

OBJECTIF : Evaluer la fonction sexuelle des femmes d'une quarantaine d'années utilisant un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine pour les bouffées de chaleur.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contrôlée, contre placebo, multisite, en double aveugle.

POPULATION : 200 patientes, de 40 à 62 ans, recrutées à : Philadelphia, Oakland, Boston et Indianapolis, en périménopause ou ménopause, présentant au moins 28 bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes par semaine avec au moins quatre épisodes sévères par semaine, utilisant un traitement par *SSRI* pour ces symptômes et n'étant pas dépressives.

METHODE : 195 patientes : 99 dans le groupe escitalopram, 96 dans le groupe placebo. Les patientes recevaient 10 mg d'escitalopram par jour ou un placebo durant huit semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de l'impact sur la fonction sexuelle à partir du *Female Sexual Function Index (FSFI)*.

RESULTATS : L'étude ne montrait pas d'effet de la prise d'escitalopram 10 mg ou 20 mg sur les symptômes sexuels de la périménopause $p=0,73$.

CONCLUSION : L'utilisation de l'escitalopram n'altérait pas la fonction sexuelle chez les femmes non dépressives.

BIAIS EVENTUEL : Biais de sélection.

B. Flibansérine

Les deux études analysées sur la flibansérine étaient des études expérimentales.

Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women : efficacy of flibanserin in the VIOLET Study, publiée en 2012.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la sûreté de l'utilisation de la flibansérine dans le traitement des troubles sexuels (dysfonctions sexuelles et faible désir) chez les patientes en périménopause.

TYPE D'ETUDE : Etude randomisée, contre placebo, multicentre des Etats-Unis et du Canada, double aveugle.

POPULATION : 1429 les patientes en périménopause selon les critères *STRAW* devaient être diagnostiquées comme présentant des troubles de la fonction sexuelle selon le DSM-IV-TR depuis au moins 24 semaines. Les patientes devaient être stables, communicatives et avoir une relation hétérosexuelle d'au moins un an.

METHODE : L'étude a étudié 880 patientes : 234 dans le groupe placebo, 230 dans le groupe flibansérine 50mg et 199 dans le groupe flibansérine 100mg durant 24 semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de l'impact à partir du nombre d'événements sexuels satisfaisants et score du désir sexuel.

RESULTATS : L'étude montrait une augmentation significative du nombre d'événements sexuels satisfaisants dans le groupe flibansérine de 1,4 dans le groupe 50mg, de 1,6 dans le groupe 100mg contre 0,8 dans le groupe placebo avec $P < 0,05$. Le score du désir sexuel augmentait également dans le groupe traité : de 8,2 dans le groupe 50mg, de 9,1 dans le groupe 100mg contre 6,9 dans le groupe placebo avec $p < 0,07$. Le *FSFI* était également amélioré de manière significative avec $p < 0,05$.

CONCLUSION : Efficacité du flibansérine 50mg ou 100mg par jour au coucher sur les troubles sexuels.

BIAIS EVENTUEL : Biais de sélection : patientes avec relation stable.

Continued efficacy and safety of flibanserin in premenopausal women with Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD): results from a randomized withdrawal trial, publiée en 2011.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la tolérance du flibansérine dans le traitement des troubles sexuels de la périménopause durant 24 semaines.

TYPE D'ETUDE : Etude prospective menée dans 55 centres des Etats-Unis et dix centres du Canada. Etude en double aveugle, randomisée après une phase ouverte d'évaluation de la réponse au flibansérine 50mg ou 100mg.

POPULATION : 1156 Patientes en préménopause selon les critères *STRAW*, présentant des troubles sexuels selon les critères DSM-IV-TR depuis au minimum 24

semaines. Les patientes devaient être stables, communicantes, avoir une relation hétérosexuelle depuis au moins un an avec le même partenaire et présenter un score de troubles sexuels supérieur à 14.

METHODE : 738 patientes. Après une phase ouverte de test du flibansérine 50mg ou 100mg par jour durant 24 semaines, les patientes présentant une réponse au flibansérine ont été randomisées en double aveugle. La randomisation a été menée sur 333 patientes : 170 dans le groupe placebo et 163 dans le groupe traitement par flibansérine selon leur dose optimale durant 24 semaines.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : Evaluation de l'impact sur le score du désir sexuel et du nombre d'évènements sexuels satisfaisants durant l'étude ouverte, puis évaluation du désir sexuel selon le *Female Sexual Function Index (FSFI)*.

RESULTATS : L'étude montrait une amélioration significative des événements sexuels satisfaisant avec $p < 0,05$ dans l'étude ouverte. En phase double aveugle l'étude montrait une diminution significative du *FSFI* dans le groupe flibansérine $p < 0,01$. L'étude rapportait une bonne tolérance du flibansérine.

CONCLUSION : Efficacité du flibansérine dans le traitement des troubles sexuels.

BIAIS EVENTUELS : Biais de sélection, absence de double aveugle au début de l'étude.

ANNEXE 2 : DAILY DIARY OF HOT FLASHES

Daily Menopause Diary							
Name: _____		Month: _____		Year: _____			
Calendar Day	1	2	3	4	5	6	7
Record 0 = none, 1 = minimal, 2 = moderate, 3 = moderately intense, 4 = very intense							
Flush intensity – day							
# Hot flushes – day							
Flush intensity – night							
# Hot flushes – night							

Figure 1 : Grille issue de J.C. Prior, « Progesterone for treatment of symptomatic women », *Climacteric* 21 (4) : 1-8, July 2018.

ANNEXE 3 : MENOPAUSE RATING SCALE (MRS)

Menopause Rating Scale (MRS)

Which of the following symptoms apply to you at this time? Please, mark the appropriate box for each symptom. For symptoms that do not apply, please mark 'none'.

Symptoms:

	none	mild	moderate	severe	very severe
	-----	-----	-----	-----	-----
Score =	0	1	2	3	4
1. Hot flushes, sweating (episodes of sweating)	<input type="checkbox"/>				
2. Heart discomfort (unusual awareness of heart beat, heart skipping, heart racing, tightness).....	<input type="checkbox"/>				
3. Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early)	<input type="checkbox"/>				
4. Depressive mood (feeling down, sad, on the verge of tears, lack of drive, mood swings)	<input type="checkbox"/>				
5. Irritability (feeling nervous, inner tension, feeling aggressive)	<input type="checkbox"/>				
6. Anxiety (inner restlessness, feeling panicky).....	<input type="checkbox"/>				
7. Physical and mental exhaustion (general decrease in performance, impaired memory, decrease in concentration, forgetfulness)	<input type="checkbox"/>				
8. Sexual problems (change in sexual desire, in sexual activity and satisfaction)	<input type="checkbox"/>				
9. Bladder problems (difficulty in urinating, increased need to urinate, bladder incontinence).....	<input type="checkbox"/>				
10. Dryness of vagina (sensation of dryness or burning in the vagina, difficulty with sexual intercourse)	<input type="checkbox"/>				
11. Joint and muscular discomfort (pain in the joints, rheumatoid complaints)	<input type="checkbox"/>				

Score total : 0-4 très léger, 5-8 léger, 9-16 modéré, >16 sévère.

Figure 2 : Grille issue de <http://www.menopause-rating-scale.info/evaluation.htm>.

ANNEXE 4 : The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)

The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire

For each of the following items, indicate whether you have experienced the problem in the PAST MONTH. If you have, rate how much you have been *bothered* by the problem.

				Not at all							Extremely	
				bothered	0	1	2	3	4	5	6	bothered
1.	HOT FLUSHES OR FLASHES	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
2.	NIGHT SWEATS	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
3.	SWEATING	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
4.	BEING DISSATISFIED WITH MY PERSONAL LIFE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
5.	FEELING ANXIOUS OR NERVOUS	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
6.	EXPERIENCING POOR MEMORY	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
7.	ACCOMPLISHING LESS THAN I USED TO	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
8.	FEELING DEPRESSED, DOWN OR BLUE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
9.	BEING IMPATIENT WITH OTHER PEOPLE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
10.	FEELINGS OF WANTING TO BE ALONE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
11.	FLATULENCE (WIND) OR GAS PAINS	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
12.	ACHING IN MUSCLES AND JOINTS	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
13.	FEELING TIRED OR WORN OUT	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
14.	DIFFICULTY SLEEPING	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
15.	ACHES IN BACK OF NECK OR HEAD	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
16.	DECREASE IN PHYSICAL STRENGTH	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
17.	DECREASE IN STAMINA	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
18.	FEELING A LACK OF ENERGY	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
19.	DRYING SKIN	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
20.	WEIGHT GAIN	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
21.	INCREASED FACIAL HAIR	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
22.	CHANGES IN APPEARANCE, TEXTURE, OR TONE OF YOUR SKIN	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
23.	FEELING BLOATED	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
24.	LOW BACKACHE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
25.	FREQUENT URINATION	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
26.	INVOLUNTARY URINATION WHEN LAUGHING OR COUGHING	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
27.	CHANGE IN YOUR SEXUAL DESIRE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
28.	VAGINAL DRYNESS DURING INTERCOURSE	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	
29.	AVOIDING INTIMACY	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	→	0	1	2	3	4	5	6	

Figure 3 : Grille issue de J.R. Hilditch, « a menopause- specific quality of life questionnaire : development and psychometric properties », MATURITAS, Volume 24, Issue 3, July 1996.

ANNEXE 5 : GREENE CLIMACTERIC SCALE (GCS)

SYMPTOMS	Not at all	A little	Quite a bit	Extremely	Score 0-3
1. Heart beating quickly or strongly					
2. Feeling tense or nervous					
3. Difficulty in sleeping					
4. Excitable					
5. Attacks of panic					
6. Difficulty in concentrating					
7. Feeling tired or lacking in energy					
8. Loss of interest in most things					
9. Feeling unhappy or depressed					
10. Crying spells					
11. Irritability					
12. Feeling dizzy or faint					
13. Pressure or tightness in head or body					
14. Parts of body feel numb or tingling					
15. Headaches					
16. Muscle and joint pains					
17. Loss of feeling in the hands or feet					
18. Breathing difficulties					
19. Hot flushes					
20. Sweating at night					
21. Loss of interest in sex					

Psychological (1-11) = Somatic (12-18) = Vasomotor (19-20) =

Anxiety (1-6) = Depression (7-11) = Sexual dysfunction (21) =

[Greene, J.G. (1991), *Guide to the Greene Climacteric Scale*. University of Glasgow.]

Figure 4 : Grille issue de Ritu Chattha, « *Factor analysis of Greene Climacteric Scale for Indian Women* », MATURITAS, Volume 59, Issue 1, 20 January 2008.

ANNEXE 6 : Six-Letter Cancellation Test (SLCT TEST)

Détermination d'une négligence spatiale à partir de quatre omissions.

SIX-LETTER CANCELLATION TEST (SLCT)

Name: _____ Course: _____ Date: _____ Session: _____

Target letters: R L F T O Z

Cancel the above six letters with a slash in the given text, at your maximum speed.
Time allowed: 90 seconds

Q W E R T A Y U I O P A S D F G H L J K M Z X C V B N T M Y S Q C
B M C Z K L J G D A P I Y B R W Q E T U O L N J G D X V N O M J B
P H L O K M I J N U H B I Y G V T F C R D X E S Z C W A Q W I X E
L P M K O N J R I B H U V G Y C F T X D N Z S E A Q P W K E V F K
P O I D U Y T R E V W Q Z X C V B N M L K J H G F D S F A B P G O
A M P N O B I V U C Y X T I Z G R E W Q L K J H F X D S E R U C H
A D S F G J H K L Z C X V B W M N Q J E W R T U Y I O P M H N F Z
Z P L K O M J I N Y H U B G Y V F T C D R X S E Z A Q W Y A Z G V
Q P W O E I R U T Y A L S K D J F H G Z M X N C B V D H U P A R W
Z X C V B N M A S D F G H J K L Q W E R T Y U I O P Q L R F S U X
S Q A Z W S X O E D C R F V T G B Y H Q N U J M I K L O P K L T S T
M N B V C X Z L K J H G F D S A P O I U Y T R E W Q A E I O U R A

Total attempted:
Incorrect:
Net score:

Figure 5 : Grille issue de <https://www.strokenjine.ca/fr/family/voir-le-test-du-barrage-de-lettre-slct/>.

ANNEXE 7 : KUPPERMAN MODIFIÉ (KI)

Score de Kupperman modifié [5]					
Symptômes	Coef.	0	1	2	3
Bouffées vaso-motrices	4	Aucune	Rares	Fréquentes	Très fréquentes
Sueurs	2	Aucune	Rares	Fréquentes	Très fréquentes
Troubles du sommeil	2	Aucun	Rares	Fréquents	Très fréquents
Nervosité	2	Aucune	Légère	Modérée	Sévère
Céphalées	1	Aucune	Légères	Modérées	Sévères
Humeur dépressive	1	Aucune	Rare	Fréquente	Très fréquente
Vertiges	1	Aucun	Faibles	Modérés	Sévères
Asthénie	1	Aucune	Faible	Modérée	Sévère
Arthralgies	1	Aucune	Rares	Fréquentes	Très fréquentes
Palpitations	1	Aucune	Rares	Fréquentes	Très fréquentes
Sécheresse vaginale	1	Aucune	Légère	Modérée	Sévère

Figure 6 : Grille issue de HS Kupperman, « *Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices* », *JCEM*, Volume 13, Issue 6, 1 June 1953.

ANNEXE 8 : La méthode Streitberger

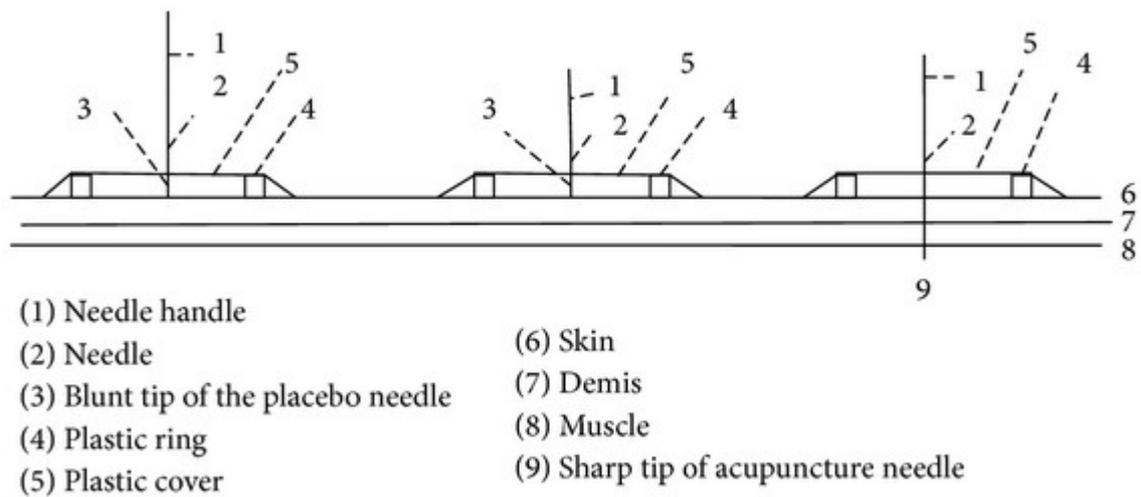


Figure 7 : Schéma issu de Chang- Cai Xi, « *Validity of the « Streitberger » needle in a chinese population with acupuncture : a randomized, single-blinded, ad crossover pilot study* », hindawi, Volume 13, august 2013.

ANNEXE 9 : SCORE *PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX* (SCORE PSQI)

Un score > 5 est en faveur d'une mauvaise qualité du sommeil.

<http://test-addicto.fr/tests/autres/index-qualite-sommeil.html#sucess.>

ANNEXE 10 : *Perceived Stress Scale (PSS)*

	0 = Never	1 = Almost Never	2 = Sometimes	3 = Fairly Often	4 = Very Often
1. In the last month, how often have you been upset because of something that happened unexpectedly?	0	1	2	3	4
2. In the last month, how often have you felt that you were unable to control the important things in your life?	0	1	2	3	4
3. In the last month, how often have you felt nervous and "stressed"?	0	1	2	3	4
4. In the last month, how often have you felt confident about your ability to handle your personal problems?	0	1	2	3	4
5. In the last month, how often have you felt that things were going your way?	0	1	2	3	4
6. In the last month, how often have you found that you could not cope with all the things that you had to do?	0	1	2	3	4
7. In the last month, how often have you been able to control irritations in your life?	0	1	2	3	4
8. In the last month, how often have you felt that you were on top of things?	0	1	2	3	4
9. In the last month, how often have you been angered because of things that were outside of your control?	0	1	2	3	4
10. In the last month, how often have you felt difficulties were piling up so high that you could not overcome them?	0	1	2	3	4

Figure 8 : Grille issue de S. Cohen, « *a global measure of perceived stress* », *JSTOR*, Volume 24, numéro 4, 1983.

ANNEXE 11 : FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX (FSFI)

<https://www.fsfiquestionnaire.com/>.

ANNEXE 12 : THE WOMEN'S HEALTH QUESTIONNAIRE (WHQ)

Appendix 1. WHe Women's Health Questionnaire

Please indicate how you are feeling now, or how you have been feeling THE LAST FEU DAYS, by putting a tick in the correct box in the answer to each of the following items:				
	Yes, definitely	Yes, sometimes	No, not much	No, not at all
1. I wake early and then sleep badly for the rest of the night	#	#	#	#
2. I get very frightened or panic feelings for apparently no reason at all	#	#	#	#
3. I feel miserable and sad	#	#	#	#
4. I feel anxious when I go out of the house on my own.	#	#	#	#
5. I have lost interest in things	#	#	#	#

Appendix 1. (Continued)

	Yes, definitely	Yes, sometimes	No, not much	No, not at all
6. I get palpitations or a sensation of 'butterflies' in my stomach or chest	#	#	#	#
7. I still enjoy the things I used to	#	#	#	#
8. I feel life is not worth living	#	#	#	#
9. I feel tense or 'wound up'	#	#	#	#
10. I have a good appetite	#	#	#	#
11. I am restless and can't keep still	#	#	#	#
12. I am more irritable than usual	#	#	#	#
13. I worry about growing old	#	#	#	#
14. I have headaches	#	#	#	#
15. I feel more tired than usual	#	#	#	#
16. I have dizzy spells	#	#	#	#
17. My breasts feel tender or uncomfortable	#	#	#	#
18. I suffer from backache or pain in my limbs	#	#	#	#
19. I have hot flushes	#	#	#	#
20. I am more clumsy than usual	#	#	#	#
21. I feel rather lively and excitable	#	#	#	#
22. I have abdominal cramps or discomfort	#	#	#	#
23. I feel sick or nauseous	#	#	#	#
24. I have lost interest in sexual activity	#	#	#	#
25. I have feelings of well-being	#	#	#	#
26. I have heavy periods (please omit if no periods at all)	#	#	#	#
27. I suffer from night sweats	#	#	#	#
28. My stomach feels bloated	#	#	#	#
29. I have difficulty in getting to sleep	#	#	#	#
30. I often notice pins and needles in my hands and feet	#	#	#	#
31. I am satisfied with my current sexual relationship (please omit if not sexually active)	#	#	#	#
32. I feel physically attractive	#	#	#	#
33. I have difficulty in concentrating	#	#	#	#
34. As a result of vaginal dryness sexual intercourse has become uncomfortable (please omit if not sexually active)	#	#	#	#
35. I need to pass urine/water more frequently than usual	#	#	#	#
36. My memory is poor	#	#	#	#
37. Is it very difficult for you to cope with any of the above symptoms? YES]NO. If so, which ones:	#	#	#	#

Figure 9 : Grille issue de M. HUNTER, « *The Women's Health Questionnaire (WHQ): The development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health* », in *Quality of life research*, 2012.

ANNEXE 13 : INSOMNIA SEVERITY INDEX (ISI)

Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

Nom: _____

Date: _____

Pour chacune des questions, veuillez encercler le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.
 - a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4
 - b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---
 - b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---
2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4
3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4
4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4
5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÈTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

Échelle de correction/interprétation:

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = _____

Le score total varie entre 0 et 28

- 0-7 = Absence d'insomnie
- 8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)
- 15-21 = Insomnie clinique (modérée)
- 22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Figure 10 : Grille issue du site www.ons.org.

ANNEXE 14 : TABLEAU 1

Tableau 1 : Efficacité ou non des traitements non hormonaux selon les symptômes.														
Traitements	Acupuncture		Phytothérapie		Antidépresseurs/ anxiolytiques		Yoga/ activité physique		Supplémentations		Massages		Flibansérine	
	Efficacité	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
Globaux			Pycnogérol, Association <i>St John's et Cohosh</i> , Herbe chinoise danzhi	Association millepertuis et gattilier			X		Zemiar® New <i>Equol S</i>	Oméga 3				
Bouffées de chaleur	X		<i>St John's Ex Xian Decoction</i>	<i>Black Cohosh</i>	Paroxétine Fluoxétine Venlafaxine Escitalopram Gabapentine Sertraline ?	Sertraline ?		X						
Métrorragies			X											
Dépression							X							
Insomnie	X				Escitalopram Eszopiclone									
Sexuels													X	

ANNEXE 15 : FIGURE 11

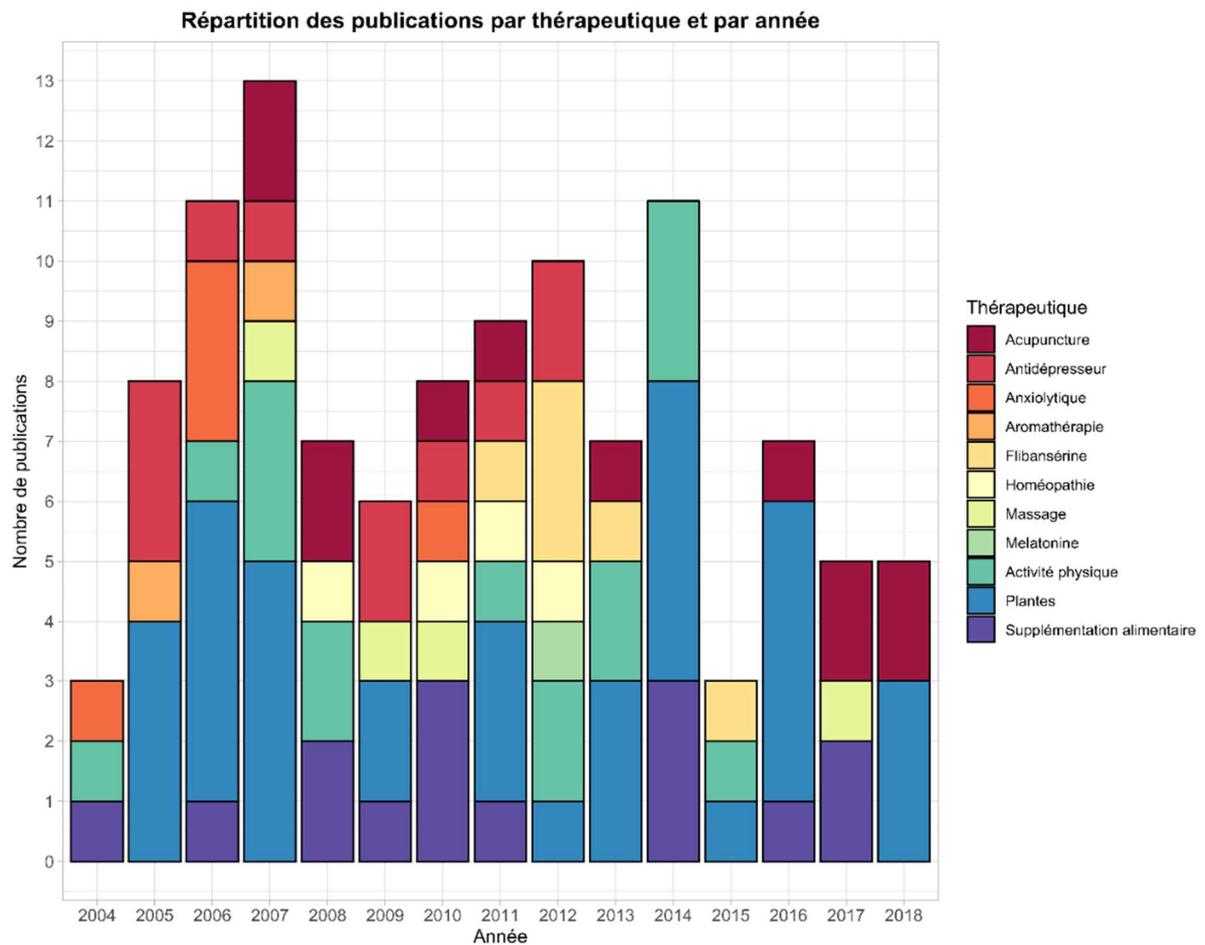


Figure 11 : Répartition des publications par thérapeutique et par année

AUTEUR : Lecoeuvre Constance :

Date de soutenance : 01 Juillet 2020

Titre de la thèse : Les moyens thérapeutiques à disposition des médecins généralistes dans le traitement des patientes en périménopause.

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : *médecine générale*

DES + spécialité : *médecine générale*

Mots-clés : Périménopause, Thérapies complémentaires, Hormonothérapie substitutive, Médecine générale.

Introduction : La périménopause touche 2,3 millions de femmes entre 45 et 50 ans en France. Il existe une grande variabilité interindividuelle en ce qui concerne l'âge de survenue, la durée et l'importance relative des différents signes cliniques. L'apparition de signes cliniques altérant la qualité de vie va conduire les femmes à se tourner vers le corps médical et en premier lieu vers leur médecin généraliste pour qu'il apporte une solution. Selon les recommandations, le traitement hormonal est à proposer en première intention en cas de périménopause symptomatique. Cependant, il existe des patientes présentant des contre-indications, des intolérances ou de la méfiance vis-à-vis de ce traitement. D'autres traitements sont apparus dans la prise en charge de la périménopause, tels que : *SSRI*, acupuncture...

Méthode : Revue de littérature de tous les types d'essais incluant un minimum de 70 patientes en périménopause à partir des bases de données : *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct*. Mots clés utilisés: en français et en anglais. La période d'investigation est comprise entre 2005 et 2018.

Résultats : Trente-et-un articles ont été analysés. Les médecines complémentaires les plus utilisées étaient : l'acupuncture, la phytothérapie, l'activité physique et en allopathie les antidépresseurs et anxiolytiques. Les études rapportaient une efficacité de l'acupuncture dans les bouffées de chaleur et l'insomnie, et une efficacité de la phytothérapie dans les bouffées de chaleur, les signes globaux de la périménopause et les métrorragies.

Conclusion : L'allopathie semblait être efficace sur les bouffées de chaleur, l'insomnie et les troubles sexuels, et les médecines complémentaires semblaient être capables de soulager un ou plusieurs symptômes.

Composition du Jury :

Président : Pr BERKHOUT

Asseseurs : Pr JONARD-CATTEAU Sophie, Dr ROBIN Geoffroy, Dr DELEPLANQUE Denis

Directeur de thèse : Dr BAYEN Marc