

Hormonothérapie et thérapies complémentaires pour le soulagement des symptômes vasomoteurs : Une approche clinique prudente

Lila E. Nachtigall, M.D.,¹ Rodney J. Baber, FRACOG,² Ronald Barentsen, M.D., Ph.D.,³ Nancy Durand, M.D., F.R.C.S.,⁴ Nick Panay, B.Sc., M.B.B.S., MRCOG, MFFP,⁵ Joan Pitkin, B.Sc., F.R.C.S., FRCOG,⁶ Peter H.M. van de Weijer, M.D., Ph.D.,⁷ Susan Wysocki, R.N.C., N.P., FAANP⁸

¹ Département d'Obstétrique et de Gynécologie, NYU School of Medicine, New York, NY, États-Unis

² Département d'Obstétrique et de Gynécologie, Royal North Shore Hospital, St Leonards, Australie

³ Département d'Obstétrique et de Gynécologie, VU University Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas

⁴ Département d'Obstétrique et de Gynécologie, University of Toronto, Toronto ON, Canada

⁵ Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, London, Angleterre

⁶ Clinical and Research Unit Northwick Park and St Mark's Hospital, Harrow, Angleterre

⁷ Département d'Obstétrique et de Gynécologie, Gelre Teaching Hospital, Apeldoorn, Pays-Bas

⁸ National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, Washington DC, États-Unis

Abstract

Vasomotor symptoms are the most common menopausal symptom experienced by women and the leading reason menopausal women seek health care advice. The recent shift towards a more conservative use of hormone therapy (HT) during menopause has prompted the need for treatment regimens to be individualized according to symptom severity. Our objective was to develop a new algorithm that enables practitioners to customize treatment regimens according to symptom severity. In order to develop a comprehensive treatment algorithm, we conducted a literature review and considered the findings from recently published treatment guidelines from around the world. We also evaluated the results of systematic reviews investigating the efficacy and safety of complementary and alternative medicines. We found a growing trend away from prescription HT in women with mild to moderate symptoms and an increasing trend toward lifestyle modification and the use of complementary and alternative medicines.

On the basis of these findings, we have developed an algorithm that accounts for symptom severity. The algorithm presented here provides treatment options based on symptom severity and a comprehensive approach for integrating lifestyle modifications and complementary therapies with prescription treatment regimens.

cherchent à obtenir des conseils de santé. La tendance récente vers une utilisation plus prudente de l'hormonothérapie (HT) au cours de la ménopause a mis en relief la nécessité de procéder à la personnalisation des schémas de traitement en fonction de la gravité des symptômes. Notre objectif était de mettre au point un nouvel algorithme permettant aux praticiens de personnaliser les schémas de traitement en fonction de la gravité des symptômes. Afin d'élaborer un algorithme de traitement exhaustif, nous avons mené une analyse documentaire et pris en considération les résultats issus de directives cliniques publiées récemment de par le monde. Nous avons également évalué les résultats d'analyses systématiques s'étant penchées sur l'efficacité et l'innocuité des approches de médecine parallèle. Nous avons constaté, chez les femmes connaissant des symptômes allant de légers à modérés, une tendance à délaissier les HT d'ordonnance en faveur de la modification du mode de vie et du recours à la médecine parallèle.

En fonction de ces résultats, nous avons conçu un algorithme qui tient compte de la gravité des symptômes. L'algorithme présenté ici offre des options de traitement fondées sur la gravité des symptômes, ainsi qu'une approche exhaustive quant à l'intégration des schémas de traitement d'ordonnance à la modification du mode de vie et au recours à la médecine parallèle.

J Obstet Gynaecol Can 2006;28(4):279-289

Résumé

Les symptômes vasomoteurs sont les symptômes ménopausiques que les femmes connaissent le plus couramment et constituent la principale raison pour laquelle les femmes en ménopause

INTRODUCTION

Les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur)

sont les symptômes de la ménopause les plus communs ressentis dans des proportions de 62 % à 83 % par les femmes des pays occidentaux.¹ Le soulagement des bouffées de chaleur s'avère la principale raison pour laquelle les femmes consultent les professionnels de la santé durant leur ménopause.² Bien que la cause précise des bouffées de chaleur n'ait pas encore été établie, on suppose qu'elles sont

Mots clés : Ménopause, hormonothérapie, thérapie complémentaire, algorithme

Intérêts opposés : Voir attestations.

Reçu le 13 décembre 2005

Approuvé le 18 janvier 2006

associées à une modification des niveaux d'œstrogènes endogènes.¹ L'intensité des bouffées de chaleur oscille généralement de légère à modéré et la plupart des femmes, les ressentent au cours d'une période variant de six mois à deux ans.¹ Par contre, une minorité de femmes auront des bouffées de chaleur persistantes pendant 10 ans ou plus.

L'hormonothérapie (HT) est considérée comme la norme thérapeutique pour le traitement des bouffées de chaleur.¹ Toutefois, ces dernières années, il s'est produit un virage vers une utilisation plus prudente de l'HT durant la ménopause. Le présent article propose un nouvel algorithme permettant de personnaliser le traitement selon la sévérité des symptômes vasomoteurs. Des recommandations sont présentées, entre autres, pour intégrer des thérapies complémentaires dans le traitement des symptômes vasomoteurs.

Usage récent de l'hormonothérapie post-ménopausale

L'HT est devenu le traitement accepté internationalement pour le traitement des symptômes vasomoteurs et est utilisée à grande échelle depuis 1975.³ Toutefois, en juillet 2002 furent publiés les résultats de la *Women's Health Initiative (WHI) estrogen plus progestin arm⁴*, de la *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)* et de l'essai ouvert ultérieur (*HERS II*)⁵, paru 33 mois plus tard. Ces études ont démontré que l'utilisation conjuguée en hormonothérapie, des œstrogènes et des progestins, est associée à une augmentation des risques du cancer du sein, d'attaques cérébrales et de thromboembolie veineuses, que cet usage ne procure aucun avantage et peut accroître les risques de maladies coronariennes chez les femmes ménopausées. Grady et ses collègues relatent qu'après 6,8 années, l'HT ne réduit pas le risque de complications cardiovasculaires chez les femmes atteintes de maladies du cœur infarctoïdes et, par conséquent, ne devrait pas être utilisé pour réduire les risques cardiovasculaires de ces femmes.⁵

Une grande confusion et des inquiétudes considérables s'ensuivirent parmi les femmes, leurs principaux fournisseurs de soins et les médias et on a noté un changement significatif dans le comportement des cliniciens et des patientes.⁶ De fait, aux États-Unis, on enregistra une baisse immédiate et substantielle (38 %) du nombre d'ordonnances d'hormonothérapie.³ De nouvelles ordonnances comportant des doses moins élevées d'HT ont augmenté au cours du second semestre de 2002, indiquant une décroissance probable des doses jusqu'à la discontinuité. Des données émanant d'autres pays laissent paraître une tendance similaire.^{7,8}

Les directives actuelles pour l'usage de l'hormonothérapie

Les recommandations révisées quant à l'usage de l'HT ont été élaborées par un certain nombre d'organismes gouvernementaux et de la santé au cours des deux années

postérieures à la publication des résultats de la *WHI* et des essais *HERS* et *HERS II*. Ces recommandations continuent de préconiser l'usage de l'HT pour soulager les symptômes de la ménopause¹⁹⁻¹⁵; toutefois, il est généralement convenu que l'hormonothérapie ne doit pas être utilisée uniquement pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.^{1, 9-13, 15} Certains groupes ont identifié un sous-ensemble de femmes ayant des symptômes variant de modérés à graves, pour qui l'hormonothérapie est plus appropriée.^{1, 10-12} Selon les organismes qui émettent les recommandations pour les femmes ayant des symptômes légers, le consensus qui se dégage veut qu'un changement du mode de vie et l'utilisation de médicaments sans ordonnance doivent être essayés avant d'avoir recours à l'hormonothérapie.^{1, 9-11}

Usage de thérapies parallèles pour les symptômes de la ménopause

Les femmes ont largement fait usage de médicaments en vente libre depuis plusieurs années.¹⁶ Les résultats de sondages révèlent que les femmes sont divisées entre celles qui perçoivent la ménopause comme un état pathologique et celles qui la voit comme une transition naturelle devant être gérée par un régime, des vitamines et des exercices, plutôt qu'avec des ordonnances d'hormones.¹⁷ Le désir d'affronter le problème de manière naturelle a également été rapporté comme une raison pour certaines femmes de mettre fin aux traitements d'hormonothérapie.¹⁸

Le recours aux médecines complémentaires et alternatives pour un soulagement des symptômes chez les femmes en ménopause est variable, avec des proportions rapportées de 82,5 % en Australie¹⁹ et de 20,5 % aux États-Unis.²⁰ Des données américaines plus récentes indiquent que les CAM sont largement utilisées, tout comme les thérapies conventionnelles.²¹

Les rapports font également état des attitudes favorables envers les CAM, et la satisfaction qu'elles procurent, selon l'avis des femmes en ménopause. Une étude au Royaume-Unis a établi que 68 % des femmes inscrites dans une clinique londonienne sur la ménopause ont déjà essayé un traitement de substitution contre les symptômes et que 62 % de ces femmes étaient satisfaites des résultats.²² De plus, les données d'un sondage américain, datant de 2000, sur les femmes en ménopause, démontrent que les femmes qui prennent seulement des suppléments alimentaires contre les symptômes de la ménopause ont une perception plus élevée de leur qualité de vie et le sondage démontre également que les femmes qui prennent des suppléments alimentaires tout en suivant un traitement d'hormonothérapie exercent un contrôle global plus élevé de leurs symptômes.²³

Un certain nombre de mesures régissant le mode de vie ont été proposées pour réduire et prévenir les bouffées de chaleur.¹ Il est démontré que les femmes actives physiquement ressentent moins de bouffées de chaleur et

de moindre intensité que celles ressenties par leurs congénères moins actives.¹ En outre, en plus d'aider potentiellement à contrôler les bouffées de chaleur,²⁴ des exercices de port de poids, d'intensité modérée, ont démontré avoir un effet positif sur l'humeur, la dépression²⁵ et sont recommandés pour la prévention des maladies osseuses et cardiovasculaires. Il faut cependant noter que l'exercice sporadique peut empirer les bouffées de chaleur.¹ Dans quelques essais cliniques, certains sujets ont démontré une amélioration du contrôle de la fréquence ou de l'intensité des bouffées de chaleur, à l'aide de techniques telles que la respiration rythmée²⁶ ou l'entraînement à la

réponse de relaxation.²⁷

Les isoflavones

Les isoflavones ont une structure chimique similaire aux œstrogènes stéroïdes et sont capables de se fixer aux récepteurs des œstrogènes (ER) α et β . De même qu'avec les œstrogènes de confection (SERM) tel le tamoxifène, les isoflavones peuvent agir tant comme œstrogènes agonistes que comme œstrogènes antagonistes. Les isoflavones, qui se fixent aux ER β (que l'on retrouve principalement dans les os et dans les vaisseaux sanguins),

sont plus grandes que celles se fixant aux ER α (retrouvées principalement dans les seins et l'utérus).²⁸ Les isoflavones se retrouvent en quantité importante dans les fèves de soya, les légumineuses et le trèfle rouge (*trifolium pratense*). Le trèfle rouge possède une haute teneur en isoflavones biochanine A et formononétine, alors que le soya contient principalement de la génistéine, de la daidzéine et de la glycitéine. Les isoflavones du soya et du trèfle rouge présentent différentes affinités pour les stéroïdes récepteurs.²⁸

Les isoflavones du trèfle rouge

Cinq études comparatives avec placebo²⁹⁻³³ évaluant l'utilisation des isoflavones du trèfle rouge dans le traitement des symptômes vasomoteurs ont été effectuées (tableau 1). Bien que les doses d'isoflavone du trèfle rouge (40 à 160 mg) et la durée du traitement (12 à 16 semaines) varient d'une étude à l'autre, elles démontrent toutes une réduction du nombre de bouffées de chaleur, en comparaison du placebo. Toutefois, les différences se sont démarquées au plan statistique dans seulement deux des cinq études.^{29,30} Nonobstant le manque de signification statistique à l'égard de trois des essais, une méta-analyse récente des cinq études (Thompson Coon *et al.*, données non publiées, 2004) a révélé une légère réduction de la fréquence des bouffées de chaleur chez les femmes ayant reçu un traitement actif avec les isoflavones du trèfle rouge (40 à 82 mg/jour) par opposition à celles ayant reçu le placebo (différence de moyenne pondérée -1,5 bouffée de chaleur/jour, 95 % d'intervalle de confiance [CI] -2,94 à 0,03; $P = 0,05$). En outre, les auteurs de la méta-analyse n'ont trouvé aucune inquiétude sérieuse quant à la sécurité du produit, en association avec l'administration à court terme d'isoflavone du trèfle rouge (Thompson Coon *et al.* données non publiées, 2004).

Les isoflavones du trèfle rouge (administrées en doses quotidiennes de 40 mg) ont été évaluées pour leurs effets sur la densité mammaire, au cours d'un essai comparatif randomisé à double insu avec placebo, d'une durée de 12 mois, requérant la participation de 205 femmes âgées de 49 à 65 ans avec les modèles de seins Wolfe P2 ou DY.³⁴ Les deux groupes, celui des isoflavones du trèfle rouge et celui du placebo, ont montré une réduction de la densité mammaire et la différence entre les groupes n'était pas significative.³⁴ L'absence d'effets observée dans l'utilisation d'isoflavones du trèfle rouge indique qu'il est improbable qu'elles augmentent le risque de cancer du sein.³⁵

En plus d'évaluer l'efficacité des isoflavones du trèfle rouge (40 mg/jour), Baber et ses collègues ont évalué l'effet folliculinique de cette dose sur l'endomètre, à l'aide d'une mesure échographique transvaginale et ils n'ont pas décelé le moindre épaissement de l'endomètre, après trois mois d'usage.³² Des biopsies de l'endomètre ont été pratiquées

sur 30 femmes en pré-ménopause durant la dernière phase folliculinique du cycle menstruel, lors d'un essai comparatif randomisé et à double insu avec placebo, d'une durée de 12 semaines, utilisant quotidiennement 50 mg d'isoflavones du trèfle rouge enrichies de biochanine (P-07). Aucune différence n'a été enregistrée sur l'indice folliculinique (déterminé par la coloration Ki-67 des tissus de la biopsie) entre les groupes placebo et isoflavones.³⁶ Une étude de 26 semaines portant sur 50 femmes ménopausées ayant reçu 28,5 mg/jour, 57 mg/jour ou 85,5 mg/jour d'isoflavones du trèfle rouge (Rimostil) n'a produit aucun changement sur l'épaisseur de l'endomètre en comparaison avec la ligne de lecture de base de la mesure, par échographie.³⁷

Quelques espèces de trèfle rouge peuvent contenir de la coumarine, qui peut faire obstacle à la coagulation et qui peut interagir avec une médication à base de plantes.³⁸ Toutefois, quelques suppléments disponibles dans le commerce, y compris ceux utilisés lors des essais révisés plus haut (Promensil et Rimostil) sont testés en laboratoire pour s'assurer qu'ils n'ont aucune trace de coumarine (Thompson Coon *et al.* données non publiées, 2004). Des données inédites citées par Nestel ne démontrent aucune tendance à la hausse de l'activité thrombogénique reliée à l'utilisation des isoflavones du trèfle rouge (Promensil), quand ils sont administrés à raison de 40 mg par jour, sur une période de cinq semaines, de même qu'il n'y a aucune différence significative entre le traitement et le placebo quand on tient compte des facteurs VIIc, P-sélectine et von Willebrand.³⁹

Les isoflavones du soya

Évaluer l'efficacité des isoflavones du soya représente un défi en raison de la variation des dosages, des caractéristiques des patientes et des critères d'évaluation sur les essais cliniques. Dans plusieurs des rapports issus des essais cliniques, la composition des isoflavones du soya utilisée n'est pas précisée et certaines préparations ne peuvent pas être normalisées. Certaines préparations de soya n'ont pas été évaluées afin d'établir leur biodisponibilité.⁴⁰

Une étude méthodique⁴⁰ publiée récemment sur le soya ou les isoflavones du soya utilisées en tant que monothérapie comprenait 10 essais randomisés contrôlés des symptômes de la péri-ménopause, qui ont eu une note de 3 ou moins sur l'échelle de Jadad (tableau 2). L'étude donne à penser que le soya pourrait avoir des effets bénéfiques sur les symptômes vasomoteurs.⁴⁰ Le soya a été évalué en regard de ses effets de stimulation sur la densité mammaire. Aucun effet sur la densité mammaire n'a été relevé chez les patientes au cours des tests évalués sur une période de traitement de deux ans.⁵¹ De plus, des interventions s'échelonnant sur une période de trois ans n'ont révélé aucun signe de néoplasie endométriale, mais après cinq ans

d'utilisation, les risques semblent augmenter.⁵²

L'herbe de Saint-Christophe

L'herbe de Saint-Christophe (*Cimicifuga racemosa*) est une plante indigène du Nord-est américain, utilisée traditionnellement par les peuples autochtones nord-américain pour le traitement de problèmes gynécologiques. Le principe actif de l'herbe de Saint-Christophe et de ses composantes actives demeure encore nébuleux. Les

résultats des recherches sur les activités semblables aux œstrogènes ont été variés. Les substances contenues dans l'herbe de Saint-Christophe pouvant être susceptibles de jouer un rôle thérapeutique sont les glycosides triterpéniques, les acides organiques et les esters.⁵³ Un comportement semblable au SERM a été proposé⁵⁴, bien que dans une étude *in vitro*, l'herbe de Saint-Christophe n'ait pas démontré d'activité œstrogénique tant par l'intermédiaire des ER α ou des ER β (Thompson Coon *et al*, données non publiées, 2004).

Tableau 1. Isoflavones du trèfle rouge : Essais comparatifs randomisés chez les femmes ayant des symptômes vasomoteurs

Auteur	Pays	Méthode	Caractéristiques des patientes	Durée du traitement	Critères d'évaluation primaires	Résultats
Tice ³¹	États-Unis	RDBPC	252 femmes en pré-ménopause >35 bouffées de chaleur par semaine Sérum d'hormones folliculostimulantes (FSH) >30 UI/L Au moins 6 mois d'aménorrhée	Promensil (80 mg) c. Rimostil (57 mg) c. placebo Durée : 12 semaines	Fréquence des bouffées de chaleur	Diminution significative de la fréquence des bouffées de chaleur chez tous les groupes au terme de l'étude en comparaison avec la ligne de lecture de base: 41 % pour le groupe Promensil, 34 % pour le groupe Rimostil, 36 % pour le placebo. Aucune différence significative entre les trois groupes lors de la conclusion de l'essai.
Van de Weijer ²⁹	Pays-Bas	RDBPC	30 femmes en pré-ménopause >5 bouffées de chaleur par jour Au moins 12 mois d'aménorrhée	Promensil (80 mg) c. placebo. Durée : 4 semaines Rodage du placebo, Traitement de 12 semaines	Fréquence des bouffées de chaleur selon le Score de Green sur les symptômes de la ménopause	Diminution initiale de 16,7 % de la fréquence des bouffées de chaleur chez le groupe à double insu en rodage. Après randomisation, aucune autre diminution chez le groupe placebo. Le groupe Promensil a diminué de plus de 44 % après 12 semaines de traitement. Le Score de Greene a diminué légèrement chez le groupe des isoflavones du trèfle violet et a augmenté légèrement chez le groupe placebo, toutefois, sans que cela soit significatif.
Jeri ³⁰	Pérou	RDBPC	30 femmes en pré-ménopause âgées < 60 ans >5 bouffées de chaleur par jour Sérum FSH >30 UI/L	Promensil (40 mg) c. placebo. Durée : 16 semaines	Fréquence et sévérité des bouffées de chaleur	Le groupe en traitement montre une diminution statistiquement significative de 48,5 % quant à la fréquence des bouffées de chaleur comparativement à 10,5 % pour le groupe témoin. L'index de sévérité a diminué de 47 % chez le groupe Promensil en comparaison d'aucune diminution chez le groupe placebo.
Knight ³³	Australie	RDBPC	37 femmes en pré-ménopause âgées entre 40 et 65 >3 bouffées de chaleur par jour Sérum FSH > 40 UI/L Au moins 6 mois d'aménorrhée	Promensil (40 mg) c. Promensil (160 mg) c. placebo. Durée : 12 semaines	Fréquence des bouffées de chaleur selon le Score de Green	La fréquence des bouffées de chaleur et le Score de Greene ont diminués chez tous les groupes. Aucune différence significative entre les trois groupes à la conclusion de l'essai.
Baber ³²	Australie	RDBPC CO	51 femmes en pré-ménopause âgées entre 45 et 60 >3 bouffées de chaleur par jour Sérum FSH >30 UI/L Au moins 6 mois d'aménorrhée	12 semaines par traitement (Promensil (40 mg) ou placebo) selon la méthode d'administration croisée. Un mois de lavement	Fréquence des bouffées de chaleur selon le Score de Green	La fréquence des bouffées de chaleur et le Score de Greene ont diminué tant chez le groupe placebo que chez le groupe actif. Aucune différence significative entre le groupe actif et le groupe placebo. Les valeurs combinées chez tous les sujets, sans égard au groupe en traitement, ont révélé une forte corrélation négative entre le niveau d'excrétion d'isoflavones et l'incidence des bouffées de chaleur.

RDBPC : Essai comparatif randomisé à double insu avec placebo, CO : Administration croisée d'un placebo

Dans leur révision des essais comparatifs randomisés avec l'herbe de Saint-Christophe, Huntley et Ernst⁵⁵ ont conclu que ce traitement peut avoir des effets bénéfiques sur les symptômes vasomoteurs, bien que la conception et le contrôle des essais aient été insuffisants (tableau 3). Leur révision n'incluait pas l'essai comparatif randomisé à double insu avec placebo de Jacobson et de ses collègues⁶⁰, une étude d'une durée de 2 mois menée auprès de 85 femmes ayant un historique de cancer du sein (59 d'entre elles prenaient simultanément de la tamoxifène). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre le groupe prenant de l'herbe de Saint-Christophe (1 comprimé d'herbe de Saint-Christophe, deux fois par jour) et les groupes placebo quant aux bouffées de chaleur. Cependant, il y a eu une diminution marquée de la sudation dans le groupe traité, comparativement aux groupes placebo.⁶⁰

Il n'existe pas d'essais cliniques portant sur l'évaluation des effets de l'herbe de Saint-Christophe sur les seins. Wuttke *et al.* ont mesuré l'épaisseur de l'endomètre par le biais d'échographies transvaginales sur une période de traitement de trois mois avec 40 mg d'herbe de Saint-Christophe et ils n'ont trouvé aucune différence entre le groupe de placebo et celui du traitement.⁵⁴ Une étude

méthodique sur la sûreté de l'herbe de Saint-Christophe laisse entendre qu'il existe un léger risque d'événements transitoires indésirables mineurs, tels des refoulements gastro-intestinaux et des éruptions cutanées, si les produits sont pris sur une période limitée, selon la posologie prescrite.⁵⁹ Des événements transitoires plus graves ont également été rapportés, y compris l'hépatotoxicité^{61, 62}, une patiente requérant même une transplantation du foie. Bien qu'il soit impossible de déterminer la causalité avec l'herbe de Saint-Christophe en raison des symptômes limités disponibles⁵⁹, les cliniciens doivent être avertis des effets potentiellement indésirables, y compris l'hépatotoxicité.⁶³

La vitamine E

Seulement deux essais comparatifs concernant l'effet de la vitamine E sur les symptômes de la ménopause ont été publiés. Un essai a porté sur les effets d'une thérapie de la vitamine E contre les bouffées de chaleur sur les femmes atteintes du cancer du sein.⁶⁴ Une réduction statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur a été observée avec 800 UI de

Tableau 2. Isoflavones du soya : Essais comparatifs randomisés chez les femmes ayant des symptômes vasomoteurs *

Auteur	Pays	Méthode	Caractéristiques des patientes	Durée du traitement	Critères d'évaluation primaires	Résultats
Murkies ⁴¹	Australie	RCT	58 femmes âgées entre 30 et 70 ans >14 bouffées de chaleur par semaine	45 g de farine de soya par semaine (teneur exacte d'isoflavones inconnue) c. 45 g de farine de blé par semaine Durée : 12 semaines	Score des bouffées Score des symptômes de la ménopause	Aucune différence significative entre les groupes
Albertazzi ⁴²	Italie	RCT	104 femmes âgées entre 45 et 62 ans Au moins 6 mois d'aménorrhée >7 bouffées de chaleur par jour	60 g de poudre de soya (76 mg d'isoflavone) 60 g de caséine Durée : 12 semaines	Carnet d'écoute des bouffées de chaleur	Diminution en moyenne du nombre de bouffées de chaleur avec le soya c. groupe témoin à 4, 8, et 12 semaines ($P < 0,01$)
Dalais ⁴³	Australie	RCT	52 femmes de moyenne d'âge de 54 ans Au moins 12 mois d'aménorrhée Sérum d'hormones folliculo-stimulantes (FSH) allongé >14 bouffées de chaleur par semaine	45 g de soya (52,64 ± 8,68 mg d'isoflavone) c. 45 g de graines de lin quotidiennement (teneur d'isoflavone non déterminée) c. 45 g de blé quotidiennement Durée : 12 semaines	Cadence des bouffées de chaleur	La cadence des bouffées de chaleur s'est améliorée dans tous les groupes. Des comparaisons intergroupes n'ont pas été faites
Washburn ⁴⁴	États-Unis	RCT	51 femmes âgées de 51 ± 4,8 ans Au moins 1 bouffée de chaleur / nuit Sudation quotidienne Au moins 3 mois d'aménorrhée	20 g de protéines de soya en une ou deux doses quotidiennes (34 mg de phytoestrogène au total) c. 20 g de sucres complexes quotidiennement Durée : 6 semaines	Observation quotidienne des symptômes vasomoteurs par carnet d'écoute, questionnaire sur la qualité de vie et échelle de Likert	Amélioration des résultats des symptômes oestrogéniques ($P < 0,05$) et résultats de sévérité des bouffées de chaleur ($P < 0,01$) avec dose fractionnée de soya c. groupe témoin
Upmaïis ⁴⁵	États-Unis	RCT	177 femmes d'une moyenne d'âge de 54,8 ans Au moins 5 bouffées de chaleur quotidiennement Au moins 6 mois d'aménorrhée	12 semaines 50 mg d'isoflavone de soya extraite quotidiennement (50/50 génistéine et daïdzéine) en deux comprimés c. placebo Durée : 12 semaines	Carnet d'écoute quotidien des symptômes vasomoteurs	Aucune différence significative entre les groupes (tendance positive)
Kotsopoulos ⁴⁶	Australie	RCT	94 femmes de 50 à 75 ans Au moins 12 mois d'aménorrhée Sérum allongé (FSH)	Boisson de soya deux fois par jour (118 mg d'isoflavone) c. présentation identique d'un placebo à la caséine quotidiennement Durée : 12 semaines	Questionnaire validé sur les symptômes de la ménopause	Aucune différence significative entre les groupes
St Germain ⁴⁷	États-Unis	RCT	69 femmes âgées de 50 ans en moyenne Au moins 10 bouffées de chaleur ou sudations nocturne par semaine Pas plus de 12 mois d'aménorrhée	Isoflavone enrichie (80,4 mg) ou isoflavone appauvrie (4,4 mg) protéines de soya quotidiennement dans la nourriture et les boissons Protéines de lactosérum quotidiennement Durée : 24 semaines	Questionnaire d'indices sur la ménopause sur la perception des changements de symptômes	Aucune différence significative entre les groupes
Knight ⁴⁸	Australie	RCT	24 femmes âgées de 55 ans en moyenne Au moins 6 mois d'aménorrhée pour des symptômes de péri-ménopause Sérum allongé (FSH)	60 g de boisson de soya (134,4 mg d'isoflavone) c. boisson isocalorique à base de caséine Durée : 12 semaines	Fréquence des bouffées Échelle climacique de Greene	Aucune différence significative entre les groupes
Han ⁴⁹	Brésil	RCT	80 femmes de 45 à 55 ans En péri-ménopause durant 12 mois avec symptômes	Capsules de soya de 33,3 mg Isoflavone 3 fois par jour c. capsules placebo 3 fois par jour Durée : 16 semaines	Index de ménopause de Kupperman	Diminution du groupe soya sur l'index de Kupperman c. placebo ($P < 0,01$)
Faure ⁵⁰	France	RCT	75 femmes moyennes âgées de 53 ans en ménopause Au moins 7 bouffées de chaleur quotidiennement	2 fois 2 capsules de Phytosoya quotidiennement (un total de 70 mg de génistéine et de daïdzéine) 2 fois 2 capsules placebo quotidiennement Durée : 16 semaines	Fiche sur les bouffées de chaleur remplies quotidiennement	Les bouffées de chaleur des sujets répondants ont diminué de 65,8 % dans le groupe soya c. 34,2 % pour le groupe placebo ($P < 0,005$)

 *Adapté de Huntley et Ernst.⁴⁰

RCT: Essai comparatif randomisé

Tableau 3. Herbe de Saint-Christophe : Essais comparatifs randomisés chez les femmes ayant des symptômes vasomoteurs

Auteur	Pays	Méthode	Caractéristiques des patientes	Durée du traitement	Critères d'évaluation primaires	Résultats
Wuttke ⁵⁴	Allemagne	RDBPC	62 femmes ménopausées âgées de 40 à 60 ans BMI > 30 Sérum d'hormones folliculostimulantes (FSH) < 25 UI/L	40 mg/jour d'herbe de Saint-Christophe c. 0,6 mg d'œstrogène conjugué par jour c. placebo. Durée : 3 mois	Échelle de notation de la ménopause (MRS)	La MRS a diminué dans les trois groupes. Aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne le changement du score MRS, en comparaison avec la ligne de lecture de base.
Warnecke ⁵⁵	Allemagne	Traitement avec étiquetage en clair, randomisé et comparatif	60 femmes avec symptômes de ménopause	40 gouttes d'herbe de Saint-Christophe (4 mg de Remifemin 27-deoxyacétin) deux fois par jour c. 0,6 mg d'œstrogène conjugué c. 2 mg de diazépam Durée : 12 semaines	Indice de Kupperman Score d'anxiété d'Hamilton Auto-évaluation de l'échelle de l'état dépressif Impressions cliniques globales	Aucune donnée reçue jusqu'à présent. L'herbe de Saint-Christophe procure « les plus grandes améliorations » selon toutes mesures.
Stoll ⁵⁷	Allemagne	RDBPC	80 femmes avec symptômes climatiques plus de 3 bouffées de chaleur par jour Plaintes psychiques	4 comprimés quotidiens d'herbe de Saint-Christophe (4 mg de Remifemin 27-deoxyacétin) c. une faible dose de 0,625 mg d'œstrogène c. placebo Durée : 12 semaines	Indice de Kupperman Score d'anxiété d'Hamilton	L'herbe de Saint-Christophe procure de grandes améliorations selon l'index de Kupperman et le Score d'anxiété d'Hamilton en comparaison avec la ligne de lecture de base.
Lehmann-Willenbrock et Riedel ⁵⁸	Allemagne	Traitement randomisé comparatif	60 femmes âgées de plus de 40 ans avec symptômes climatiques qui ont subi une hystérectomie et qui ont conservé au moins un ovaire	4 comprimés quotidiens d'herbe de Saint-Christophe (4 mg de Remifemin 27-deoxyacétin) c. 1 mg d'estriol c. 1,25 mg d'œstrogène conjugué c. 1 comprimé quotidien d'œstrogène – progestatif en thérapie séquentielle. Durée : 24 semaines	Indice de Kupperman modifié	Amélioration dans tous les groupes pour la majorité des traitements la plupart du temps. Aucune différence entre les groupes.

* Adapté de Huntley et Ernst.⁵⁹ RDBPC: Essai comparatif randomisé à double insu avec placebo, BMI: Indice de masse corporelle

vitamine E par jour comparé au placebo, mais les auteurs signalent que la réduction est infime et pouvait ne pas être cliniquement significative. Un essai comparatif randomisé à double insu avec placebo plus récent, évaluant les effets de 50 à 100 UI de vitamine E, mené auprès de 658 femmes sur une période de trois ans, n'a démontré aucun effet significatif du soulagement des symptômes de la ménopause, évalué à partir d'un répertoire de 11 symptômes.¹

Aucun effet indésirable grave n'est associé à des doses allant jusqu'à 1200 UI/jour,¹ bien qu'une méta-analyse publiée récemment sur le rapport dose-efficacité entre l'apport complémentaire alimentaire de vitamine E et la mortalité totale, indique une augmentation de la mortalité, toutes causes confondues, avec des doses de 400 UI ou plus par jour.⁶⁵

Algorithme de traitement des symptômes vasomoteurs

L'algorithme présenté ci-après (schéma) présente de nouvelles directives pour traiter les symptômes vasomoteurs en accord avec une utilisation prudente de l'hormonothérapie, tout en intégrant des modifications dans le mode de vie et les thérapies complémentaires. L'utilisation prudente de l'HT exige qu'elle soit utilisée comme traitement de première ligne seulement pour les femmes affichant de graves symptômes et seulement s'il n'y a pas de contre-indication. Pour les femmes ayant des

symptômes moins graves, il est opportun de suggérer, en gestion initiale, des modifications du mode de vie, en plus d'une thérapie parallèle de circonstance. Si les modifications du mode de vie et la thérapie parallèle sont insuffisantes, l'hormonothérapie est alors une option de seconde ligne appropriée pour les femmes n'ayant pas obtenu une gestion satisfaisante des symptômes vasomoteurs.

Le présent algorithme a pour objet la gestion de femmes en santé dont les premiers symptômes de ménopause sont l'instabilité vasomotrice. L'utilisation prudente de l'hormonothérapie n'est pas convenable dans le cas des femmes ayant une défaillance ovarienne prématurée, un risque élevé d'ostéoporose ou des symptômes significatifs supplémentaires de la ménopause, tels la sécheresse vaginale, la léthargie ou le prurit; par conséquent, ces femmes ne devraient pas être traitées suivant cet algorithme.

Évaluation de la santé générale de la patiente

La consultation initiale de la patiente présentant des symptômes de ménopause doit inclure une évaluation générale de sa santé, y compris une cytologie cervicale, un examen des seins et un profil de risque quant aux maladies cardiovasculaires et à l'ostéoporose.

Vasomotor symptom treatment algorithm: A conservative clinical approach

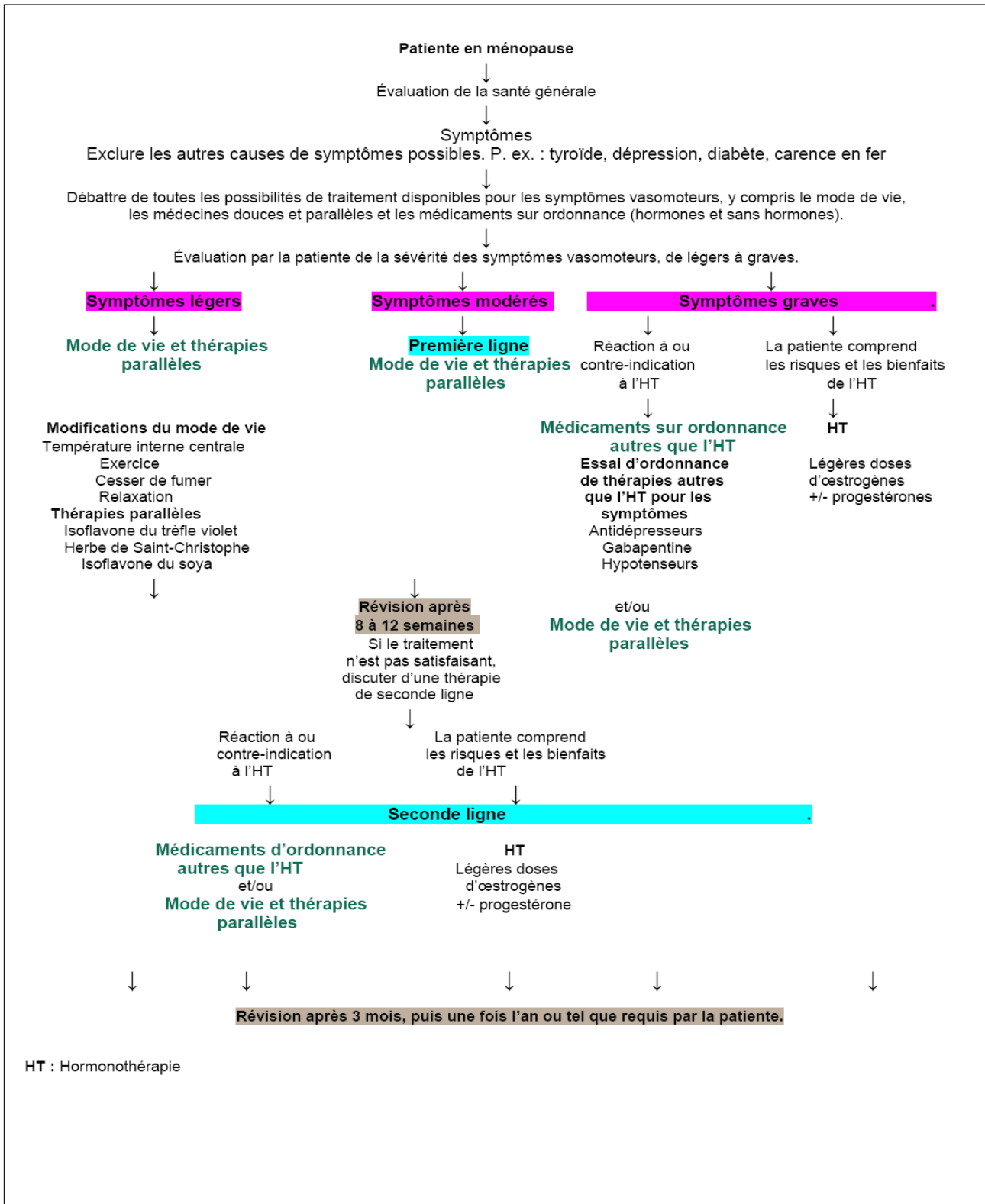


Tableau 4. Résumé des événements indésirables concernant les thérapies complémentaires et les effets connus sur les seins et l'endomètre

Thérapie parallèle	Événements indésirables	Seins	Endomètre
Isoflavones du trèfle violet	Aucune inquiétude sérieuse pour la sécurité reliée à l'administration sur une courte période des isoflavones du trèfle violet (Thompson Coon, <i>données non publiées</i> , 2004).	40 mg quotidiennement pendant 12 mois n'ont montré aucune augmentation de la densité mammaire par comparaison au placebo	40 mg quotidiennement durant plus de 3 mois n'a indiqué aucune différence avec le placebo en ce qui concerne l'épaisseur de l'endomètre, testée par échographie transvaginale. ³² 50 mg quotidiennement durant plus de 12 semaines n'a indiqué aucune différence sur l'indice de prolifération par comparaison avec le placebo, testé par biopsie de l'endomètre. ³⁶ 28,5, 57 ou 85,5 mg quotidiennement durant plus de 26 semaines n'a indiqué aucun changement par comparaison avec la ligne de lecture de base, quant à l'épaisseur de l'endomètre, testée par échographie. ³⁷
Isoflavone du soya	Aucune inquiétude sérieuse pour la sécurité reliée à l'utilisation sur une courte période des produits du soya. ⁴⁰	Aucune augmentation de la densité mammaire après plus de deux ans de traitement à raison de 100 mg quotidiennement. ⁵¹	Aucun signe d'hyperplasie de l'endomètre suite à un usage de trois ans à raison de 150 mg d'isoflavone quotidiennement, mais après cinq ans il appert que le risque s'accroît. ⁵²
Herbe de Saint-Christophe	Légers risques d'effets transitoires indésirables mineurs, tels les refluxes gastro-intestinaux et les éruptions cutanées. ⁵⁰ L'hépatotoxicité est également rapportée, bien que la causalité n'ait pas été établie. ^{61, 62}	Non évalué.	40 mg quotidiennement durant plus de 3 mois n'a indiqué aucune différence avec le placebo en ce qui concerne l'épaisseur de l'endomètre, testée par échographie transvaginale. ⁶⁰
Vitamine E	Aucun effet indésirable grave avec des doses allant jusqu'à 1200 UI/jour. ¹ Méta-analyse : Rapport dose-efficacité entre la supplémentation alimentaire de vitamine E et la mortalité totale, pour des doses plus élevées ou équivalentes à 400 UI/jour. ⁶⁵	Non évalué.	Non évalué.

Établissement de la ménopause comme cause des symptômes

Il faudrait exclure d'autres causes de symptômes, tels qu'une maladie de la thyroïde, la dépression, le diabète ou une carence en fer.

Discussion sur les options de traitement disponibles

La patiente doit être informée de toutes les options de traitement disponibles. Le contentement des patientes quant au traitement s'accroît lorsqu'elle se rend compte qu'elles reçoivent de l'information sur la gamme complète des traitements, incluant le changement du mode de vie, les thérapies parallèles, notamment les suppléments alimentaires et les médicaments d'ordonnance, dont l'hormonothérapie.⁶⁶

Il faut s'assurer de la participation des patientes lorsqu'il s'agit de soupeser les bienfaits, les souffrances et l'incertitude entourant toutes les options¹ (tableaux 4 et 5).

Taux de sévérité des symptômes

On devrait demander à la patiente d'évaluer ses symptômes vasomoteurs comme étant légers, modérés ou graves. L'auto-évaluation de la sévérité des symptômes de la ménopause à partir d'une mesure est utilisée dans la validation des symptômes, à l'exemple de l'Échelle de notation de la ménopause.⁶⁸ La perception des effets négatifs par les patientes sur leur qualité de vie en raison des symptômes vasomoteurs et de leurs besoins de soulagement seront pris en compte dans leur évaluation.

Allocation de traitement

Le traitement alloué est fondé sur la sévérité des symptômes.

On devrait parler d'ajustements du mode de vie aux femmes légèrement symptomatiques, assortis d'une thérapie parallèle. Pour ces femmes, ce traitement procurera probablement une amélioration satisfaisante des symptômes, associée à une amélioration de la qualité de vie. Les patientes devraient être revues initialement après 12 semaines de traitement, puis, si tout va bien, une fois par an.

Pour les femmes modérément symptomatiques, l'essai d'un ajustement du mode de vie durant 12 semaines, conjugué à une stratégie de médecine douce (CAM), doit être envisagé. Au début de la période d'essai, il est important que les attentes des patientes face au degré de soulagement des symptômes grâce aux méthodes douces et au mode de vie soient claires et qu'elles comprennent que cette démarche peut ne pas atténuer complètement les symptômes. Si les patientes ne constatent pas de réduction acceptable de la fréquence et de l'acuité des bouffées de chaleur à la fin de la période d'essai, on devrait leur prescrire, comme option suivante, une légère dose d'hormonothérapie, en autant qu'il n'existe aucune contre-indication et que les patientes en comprennent les risques et les bienfaits. L'utilisation de la dose efficace minimale devrait être favorisée, en raison de la tolérance accrue et de l'acceptation potentielle de la patiente.⁶⁹ La thérapie à faible dose d'œstrogènes réduit vraisemblablement les effets secondaires tels les saignements irréguliers ou abondants, la sensibilité mammaire, ce qui, en retour, améliore le sentiment de sécurité des patientes.

En ce qui concerne les patientes pour qui l'hormonothérapie est contre-indiquée, ou qui sont opposées à cette thérapie, une ordonnance de médication non hormonale peut

Tableau 5. Dosages et effets secondaires des traitements non-hormonaux des symptômes vasomoteurs¹

Médicament	Dosage	Effets secondaires potentiels	Contre-indications
Gabapentine	100 mg/jour à 900 mg/jour oralement	Étourdissements, somnolence, ataxie, fatigue, nystagmus	Hypersensibilité au médicament
Paroxétine	12,5 mg/jour, 25 mg/jour oralement	Asthénie, sudation, nausée, perte d'appétit, somnolence, insomnie, étourdissements	Usage en coprescription avec les inhibiteurs de MAO ou la thioridazine. Précaution à prendre quand utilisé en coprescription avec la warfarine. Interaction médicamenteuse potentielle avec le tamoxifène. ⁹⁷
Venlafaxine	37,5, 75 ou 150 mg/jour oralement	Nausée, vomissements, sécheresse de la bouche, perte d'appétit, constipation, étourdissements, somnolence, dysfonctionnement sexuel	Usage en coprescription avec les inhibiteurs de MAO.
Chlorhydrate de clonidine	0,1 à 0,4 mg/jour oralement ou par méthode transdermique	Nausée, fatigue, maux de tête, étourdissements, sécheresse de la bouche, somnolence, constipation	Déficience fonctionnelle du nœud sinusal cardiaque

MAO: Monoamine-oxydase

être offerte. Les médicaments sur ordonnance non-hormonaux qui peuvent avoir un effet bénéfique chez les femmes ayant des bouffées de chaleur comprennent les antidépresseurs, la gabapentine et les antihypertenseurs. Ces médicaments peuvent être indiqués pour les femmes ayant un historique de cancer du sein ou d'autres contre-indications concernant l'hormonothérapie. Ils ont été révisés ailleurs, en détails.^{1, 70} Une réduction de la fréquence des bouffées de chaleur a été démontrée dans un petit nombre d'essais cliniques comparatifs randomisés à double insu avec placebo, utilisant ces médicaments. Les effets indésirables pour ces trois catégories de médicaments ont été observés au cours d'essais cliniques et peuvent inclure la nausée, des vomissements, la sécheresse de la bouche, la constipation, la somnolence, des étourdissements et la fatigue. La réabsorption sélective de sérotonine, antidépresseur inhibiteur, interagit potentiellement avec le tamoxifène, provoquant des conséquences inconnues.⁶⁷

CONCLUSION

Pour les femmes aux symptômes graves, l'hormonothérapie est le premier choix de traitement, à moins que ça ne soit contre-indiqué ou que la patiente ne puisse en prendre. Une thérapie d'œstrogènes et de progestines ou d'œstrogènes seuls, pour les femmes ayant eu préalablement une hystérectomie, devrait être entamée selon la dose minimale efficace. La réponse à la thérapie devrait être évaluée aux trois mois, puis révisée une fois l'an. Les options non-hormonales pour la gestion des cas de femmes qui ne peuvent utiliser l'hormonothérapie comprennent les antidépresseurs, le gabapentine et les antihypertenseurs ou une modification du mode de vie, conjuguée à une thérapie parallèle.

REMERCIEMENTS

Le Dr Nachtigall a effectué des recherches sur les effets

des isoflavones sur la coagulation pour Novogen. Le Dr Barentsen a reçu une subvention de recherche de Novogen. Le Dr van der Weijer a fourni un témoignage d'expert. M^{me} Wysocki est une collaboratrice attirée du site Web de Novogen et elle a été conférencière/conseillère pour Berlex, Wyeth, Ortho, Solvay, Barr et 3M.

RÉFÉRENCES

1. NAMS Position Paper. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(1):11–33.
2. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Donnelly V. Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric* 2003;6(2):112–117.
3. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy. *JAMA* 2004;291(1):47–53.
4. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49–57.
6. International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Climacteric* 2004;7:333–337.
7. Bilgrami I, Blower K, Feng J, Stefanko G, Tan E. Changes in the use of hormone replacement therapy in New Zealand following the publication of the Women's Health Initiative trial. *NZ Med J* 2004;117(1206):U1175.
8. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004;11(1):57–61.
9. International Menopause Society. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004;7:210–16.
10. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The SOGC statement on the WHI report on estrogen and progestin use in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(10):783–787.
11. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Statement No C-Gyn 9, November 2003.

12. American Association of Clinical Endocrinologists. Position WHI. Available at: <http://www.aace.com/pub/positionstatements/whi-estrogen.php>. Accessed February 17, 2006.
13. Australasian Menopause Society HT consensus statement. 12th August 2004. Available at: <http://www.menopause.org.au/>. Accessed February 17, 2006.
14. European Menopause and Andropause Society. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004;7:8–11.
15. British Menopause Society Council. Managing the menopause. Consensus statement on hormone replacement therapy. June 10, 2004.
16. Kang HK, Ansbacher R, Hammoud MM. Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:195–207.
17. Kaufert P, Boggs PP, Ettinger B, Woods NF, Utian WF. Women and menopause: beliefs, attitudes, and behaviors. The North American Menopause Society 1997 Menopause Survey. *Menopause* 1998;5(4):197–202.
18. Bjorn I, Backstrom T. Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999;32(2):77–86.
19. Gollschewski S, Anderson D, Skerman H, Lyons-Wall P. The use of complementary and alternative medications by menopausal women in South East Queensland. *Women's Health Issues* 2004;14(5):165–171.
20. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):18–25.
21. Keenan NL, Mark S, Fugh-Berman A, Browne D, Kaczmarczyk J, Hunter C. Severity of menopausal symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. *Menopause* 2003;10(6):507–515.
22. Vashisht A, Domoney CL, Cronje W, Studd JW. Prevalence of and satisfaction with complementary therapies and hormone replacement therapy in a specialist menopause clinic. *Climacteric* 2001;4(3):250–256.
23. Kam IW, Dennehy CE, Tsourounis C. Dietary supplement use among menopausal women attending a San Francisco health conference. *Menopause* 2002;9(1):72–78.
24. Lindh-Astrand 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;48:97–105.
25. Yeung RR. The acute effects of exercise on mood state. *J Psychosom Res* 1996;40(2):123–41.
26. Freedman RR, Woodward S. Behavioural treatment of hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(2):436–439.
27. Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R. The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996;17(4):202–207.
28. Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extract for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;183:1–10.
29. Van de Weijer P, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002;42:187–193.
30. Jeri A. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flashes. *Female Patient* 2002;27:35–37.
31. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study. *JAMA* 2003;290(2):207–214.
32. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999;2:85–92.
33. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil™, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999;2:79–84.
34. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R170–179.
35. Powles T. Commentary: Isoflavones and women's health. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):140–142.
36. Hale G, Hughes C, Robboy S, Agarwal S, Bievre M. A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause* 2001;8(5):338–346.
37. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001;8(4):259–265.
38. Fugh-Berman A, Kronenberg F. Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current state of knowledge. *Menopause* 2001;8(5):333–337.
39. Nestel P. Isoflavones: their effects on cardiovascular risk and function. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:3–8.
40. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms – a systematic review. *Maturitas* 2004;47:1–9.
41. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21:1449–1455.
42. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, de Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):229–231.
43. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, et al. Effects of dietary phytoestrogens on postmenopausal women. *Climacteric* 1998;1:124–129.
44. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999;6(1):7–13.
45. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavones extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7(4):236–242.
46. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3:161–17.
47. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich and isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001; 8(1):17–26.
48. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001;4:13–18.
49. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Bacarat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):389–394.
50. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002;9(5):329–334.
51. Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr* 2004;134(11):3089–3094.

52. Unfer V, Casini ML, Castabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:145–148.
53. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805–813.
54. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44 Supplement 1:S67–S77.
55. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003;10(5):465–476.
56. Warnecke G. Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum. *Die Medizinische Welt* 1985; 36:871–814.
57. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel, Doppelblindversuch Cimicifuga vs Oestrogenpräparat. *Therapeutikon* 1987;1:23–31.
58. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallerscheinungen nach Hysterektomie unter Belastung der Adnexe. *Zentralbl. Gynaekol* 1988;110:611–618.
59. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause*. 2003 Jan-Feb;10(1):58–64.
60. Jacobsen JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2739–2745.
61. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002;177:432–435.
62. Lontos S, Jones RM, Angus PW, Gow PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust* 2003; 179:390–391.
63. Medical and Healthcare Product Regulatory Agency, Committee on Safety of Medicines. Black cohosh (*cimicifuga racemosa*) and hepatotoxicity. *The Current Problems in Pharmacovigilance* 2004; Oct:10. Available at: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON007447&ssTargetNodeId=368. Accessed February 17, 2006.
64. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16(2):495–500.
65. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2004;In press.
66. Salkovskis PM, Wroe AL, Rees MCP. Shared decision-making, health choices and the menopause. *J Brit Menop Soc* 2004;S1:13–17.
67. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1758–1764.
68. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HPG, Strelow F, Heinemann LAJ, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:45.
69. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005; 118:74S-78S.
70. Fugate SE, Church C. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004;38:1482–99.