

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Femoston® Low (0,5 mg d'estradiol plus 2,5 mg de dydrogestérone) comme traitement hormonal de substitution à la ménopause

A.J. SCHEEN (1), U. GASPARD (2)

RESUME : La combinaison Femoston® Low est un traitement hormonal de substitution comportant de faibles doses de stéroïdes, à savoir 0,5 mg d'estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone. Cette préparation doit être prise de façon continue par voie orale pour traiter les troubles climatiques. Elle s'inscrit dans la lignée des récentes recommandations du traitement hormonal de la ménopause privilégiant les préparations à faibles dosages. Le but est de réduire au minimum, si possible, le risque de cancer du sein, le danger de thrombose artérielle ou veineuse et les troubles métaboliques glucido-lipidiques, tout en bloquant efficacement l'hyperplasie endométriale et en assurant un taux élevé d'aménorrhée.

MOTS-CLÉS : *Dydrogestérone - Estradiol - Ménopause - Traitement hormonal de substitution*

INTRODUCTION

Le traitement hormonal de substitution (THS), ou traitement hormonal de la ménopause, comprend tous les régimes contenant des stéroïdes pour le traitement des symptômes ménopausiques (1). Elle inclut l'estrogénothérapie, la thérapie estroprogestative, et la tibolone. Les symptômes directement en relation avec la ménopause, encore appelés symptômes climatiques, sont multiples : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes); insomnie; changements d'humeur, troubles psychologiques; altération de la concentration et de la mémoire; dysfonctionnements sexuels, troubles urogénitaux; arthralgies. Le THS est susceptible d'améliorer ces plaintes et cet objectif est actuellement considéré comme prioritaire dans la décision d'instaurer, puis de maintenir, un THS. Cependant, ce THS n'est pas exempt de manifestations indésirables. La problématique du cancer du sein a été la mieux documentée, même si le risque paraît relativement circonscrit en utilisant les nouvelles préparations disponibles, en respectant les contre-indications et en limitant la durée de traitement (2). Le THS a été également suspecté d'induire une prise de poids (3) ou encore d'exercer des effets métaboliques

FEMOSTON® LOW
(0.5 MG ESTRADIOL PLUS 2.5 MG DYDROGESTERONE) FOR
MENOPAUSAL HORMONAL REPLACEMENT THERAPY

SUMMARY : Femoston® Low is a hormone replacement therapy that combines low dosages of steroids, i.e. 0.5 mg of estradiol and 2.5 mg of dydrogestosterone. This oral preparation should be taken continuously to treat climacteric symptoms in menopausal women. Femoston® Low is in agreement with the recent recommendations for menopausal hormone replacement therapy, which give the preference to low dosage therapy whenever possible. The goals are to potentially minimize the risk of breast cancer, the danger of venous or arterial thrombosis and the glucose and lipid metabolic disturbances. Nevertheless, the preparation should efficaciously oppose to endometrial hyperplasia and yield a high degree of amenorrhea.

KEYWORDS : *Dydrogestosterone - Estradiol - Menopause - Hormone replacement therapy*

délétères (4), mais les résultats des études disponibles sont rassurants à cet égard à condition de bien choisir les préparations prescrites. La polémique concernant le risque cardio-vasculaire, déclenchée après les résultats obtenus avec des préparations oestro-progestatives anciennes (et données, par ailleurs, chez des femmes relativement âgées) dans les études HERS («Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study») et WHI («Women's Health Initiative»), a été discutée en détail dans la revue (5, 6). Le risque cardio-vasculaire paraît très limité, voire inexistant, avec les préparations plus modernes visant un remplacement hormonal plus physiologique (7), en particulier lorsque le traitement est instauré tôt et n'est pas prolongé de façon excessive (8, 9). Le confort lors de la prise d'un THS doit également être pris en compte et nombreuses sont les femmes qui apprécient un traitement consacrant la disparition des règles (10). Dès lors, un conseil personnalisé est nécessaire et les femmes doivent être informées objectivement des bénéfices et des risques associés au THS de façon à pouvoir prendre la décision d'initier, puis de maintenir, un THS ou non et choisir, en concertation avec son médecin, le traitement qui paraît le plus approprié. L'objectif est de privilégier un traitement efficace, bien toléré, sûr et confortable. Les études ont montré que l'efficacité du THS était d'autant plus grande que le traitement était initié dès les premiers symptômes

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur Honoraire, Gynécologie, CHU de Liège.

de ménopause et que le risque de manifestations indésirables augmentait avec la durée de l'administration de la thérapie oestroprogestative. Tout indique donc que le traitement doit débiter tôt, mais être de durée limitée dans le temps, comme mentionné dans les recommandations les plus récentes (11).

Femoston[®], utilisé comme THS, comprend de l'estradiol comme œstrogène et de la dydrogestérone comme progestagène. La gamme Femoston[®], commercialisée par Abbott, comporte déjà plusieurs présentations avec différents dosages des deux composants : estradiol 1 mg + dydrogestérone 10 mg (séquentiel), estradiol 2 mg + dydrogestérone 10 mg (séquentiel) et estradiol 1 mg + dydrogestérone 5 mg (combiné continu) (Tableau I). Le but de cet article est de présenter les caractéristiques et avantages de Femoston[®] Low, une nouvelle présentation qui, comme son nom l'indique, comprend les plus faibles dosages des deux stéroïdes, à savoir 0,5 mg d'estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone, et qui doit être administrée de façon continue chez les femmes présentant une ménopause installée. Cette nouvelle présentation s'inscrit dans la lignée des recommandations les plus récentes du traitement hormonal de la ménopause privilégiant les préparations à faibles dosages, dans toute la mesure du possible, *a fortiori* chez les femmes qui présentent des facteurs de risque (11, 12).

ESTRADIOL

Dans toute la gamme Femoston[®], le principe actif est le 17 β -estradiol de synthèse, chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il se substitue à la perte de production œstrogénique chez les femmes ménopausées et, à ce titre, soulage les symptômes ménopausiques liés à cette carence hormonale. Après administration orale, l'estradiol micronisé est facilement absorbé, mais métabolisé de manière importante. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'activité œstrogénique, de manière directe ou après conversion en estradiol. Les demi-vies terminales moyennes de la valeur initiale corrigée pour l'estradiol, l'estrone et le sulfate d'estrone sont d'environ 15-16 heures. Le sulfate d'estrone peut subir une circulation entéro-hépatique. Dans l'urine, les principaux composés sont les glucuroconjugués de l'estrone et de l'estradiol.

Dans Femoston[®] Low, la dose d'estradiol est particulièrement faible, à savoir 0,5 mg par jour. Les propriétés pharmacocinétiques du produit

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS PRÉFÉRENTIELLES DES DIFFÉRENTES PRÉSENTATIONS DE FEMOSTON[®]

Préparation	Dosage estradiol (mg)	Dosage dydrogestérone (mg)	Modalité de prise	Ménopause (moment optimal)
Femoston [®] 1/10	1	10	Séquentielle	Débutante
Femoston [®] 2/10	2	10	Séquentielle	Débutante
Femoston [®] Conti	1	5	Continue	Installée
Femoston [®] Low	0,5	2,5	Continue	Installée

permettent d'utiliser une dose aussi faible tout en conservant la capacité d'améliorer les troubles climatériques (voir plus loin).

DYDROGESTÉRONE

L'association d'un progestagène réduit considérablement le risque d'hyperplasie endométriale liée aux œstrogènes chez les femmes non hystérectomisées. Le progestatif de la gamme Femoston[®] est la dydrogestérone, bien connue sous le nom de Duphaston[®]. La dydrogestérone présente une structure moléculaire très proche de la progestérone naturelle, mais offre l'avantage d'une biodisponibilité orale bien meilleure. La dydrogestérone est totalement métabolisée. Son métabolite principal, la 20 α -dihydrodydrogestérone, se retrouve dans l'urine principalement sous la forme du glucuroconjugué. Après administration orale de dydrogestérone, les concentrations plasmatiques de son métabolite principal sont considérablement plus élevées que celles de la substance mère. Les demi-vies terminales moyennes de la dydrogestérone et de son métabolite principal varient, respectivement, entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Contrairement à la progestérone, la dydrogestérone ne s'élimine pas dans l'urine sous forme de pregnanediol. L'analyse de la production de progestérone endogène sur base de l'excrétion de pregnanediol reste donc possible sous traitement. La dydrogestérone a prouvé son efficacité dans de nombreuses études pour traiter les troubles liés à un déficit relatif ou absolu en progestérone (13, 14). Elle offre également l'avantage d'un blocage de la prolifération endométriale 10 à 20 fois plus puissant que celui procuré par la progestérone naturelle. La combinaison estradiol plus dydrogestérone a fait la preuve d'une bonne sécurité sur le plan métabolique, avec absence de perturbations significatives du profil lipidique et glucidique (15). Enfin, les études observationnelles ont suggéré que la dydrogestérone, comme la progestérone naturelle, serait associée

à un moindre risque thrombotique par comparaison à d'autres progestatifs synthétiques (12).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Cliniquement, une augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin. Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être accru en cas d'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes métabolisant les médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, telles que la plupart des antiépileptiques de première génération (par ex. phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), certains antibiotiques (par ex. rifampicine, rifabutine) ou anti-rétroviraux (névirapine, éfavirenz). Les préparations de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent également stimuler le métabolisme des estrogènes et des progestatifs via le CYP450 3A4. Conceptuellement, on peut faire l'hypothèse que plus les doses journalières d'estrogène et de progestatif sont basses, plus le risque est élevé d'atteindre des taux sanguins insuffisants en cas d'induction de leur métabolisme hépatique. Néanmoins, aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée de façon spécifique avec Femoston® Low.

LES DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS DE FEMOSTON®

Les différentes préparations de Femoston® se caractérisent par des posologies différentes tant pour ce qui concerne l'estradiol que la dydrogestérone. Lorsque la dose de dydrogestérone est relativement élevée (10 mg), elle est donnée de façon séquentielle tandis que, lorsqu'elle est plus faible (2,5 ou 5 mg), elle est administrée de façon continue (Tableau I). Toutes les formes de Femoston® sont conçues pour une administration orale. De ce point de vue, elles entrent en concurrence avec les formes de THS transdermiques. Une revue récente comparant les résultats des études observationnelles avec THS transdermiques ou orales n'a pas montré de différences significatives en ce qui concerne les principaux critères d'évaluation. Ainsi, la voie d'administration ne semble pas avoir d'impact sur le risque de fracture de hanche et de cancer du sein. Les données concernant l'infarctus du myocarde ou le cancer colo-rectal ne sont pas consistantes. Enfin, celles consacrées au diabète ou à l'accident vasculaire cérébral sont trop limitées pour tirer des conclusions (16). Comme il existe

une relation dose-effet pour ce qui concerne les effets positifs du THS, mais aussi les manifestations indésirables, le but est de trouver, pour chaque femme, le meilleur compromis efficacité/sécurité.

Rappelons que le but prioritaire de l'estrogène est d'éviter la survenue des symptômes climatiques avec, comme autres avantages corollaires, une amélioration du métabolisme osseux avec protection contre l'ostéoporose ménopausique. En ce qui concerne l'os, il a été montré qu'une dose journalière de 0,5 mg d'estradiol était suffisante pour améliorer le métabolisme osseux et prévenir l'ostéoporose post-ménopausique (17). L'objectif principal du dérivé progestatif est de protéger l'endomètre vis-à-vis de la prolifération endométriale et du risque de cancer de l'endomètre.

En ce qui concerne le risque de cancer du sein, les études observationnelles ont montré que la légère augmentation observée chez les femmes traitées par estradiol plus dydrogestérone n'atteignait pas la signification statistique (risque relatif = 1,16; IC 95% : 0,94-1,43) (18). De ce point de vue, la combinaison estradiol-dydrogestérone apparaît raisonnablement sûre chez les femmes traitées pendant une période relativement courte (5 années maximum), que le traitement soit initié endéans ou après les 3 premières années de la ménopause (19). Dans l'«UK-based General Practice Research Database», il a également été rapporté que le risque de cancer du sein tendait à être plus faible (odds ratio 0,76; IC 95% : 0,56-1,05) chez les femmes traitées par la combinaison estradiol-dydrogestérone et la combinaison estradiol-progestérone que chez celles qui recevaient d'autres préparations oestro-progestatives (20).

Enfin, en ce qui concerne le risque cardiovasculaire et thrombotique, les résultats obtenus avec les préparations combinant estradiol et dydrogestérone n'ont pas montré de risque accru pour les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les thromboses veineuses par comparaison au risque de base des femmes ne recevant pas de THS, selon les données du registre anglais de médecine générale (21). Cependant, les études portant sur l'utilisation d'estradiol oral, accompagné ou non d'un progestatif, indiquent un accroissement du risque d'accident thromboembolique veineux ou d'accident vasculaire cérébral significativement accru, mais avec un caractère fortement dose-dépendant (22). Comme la plupart des études portent sur des doses de 1 mg, 2 mg ou plus (ou équivalent en termes d'estrogènes conjugués équins), la très faible dose de 0,5 mg d'estradiol

devrait être mieux tolérée. Dès lors, elle devrait, très vraisemblablement, s'accompagner de taux minimaux d'accidents vasculaires, et pourrait se comparer, à ce titre, à la sécurité de l'estradiol transdermique.

L'éventail des différentes formulations de Femoston® disponibles doit permettre d'individualiser la prescription en fonction des caractéristiques de la femme ménopausée, de la sévérité des troubles climateriques et des souhaits ou non d'obtenir une aménorrhée (Tableau I).

ETUDES CLINIQUES AVEC FEMOSTON® LOW

L'efficacité et la tolérance de Femoston® Low ont été évaluées dans deux études de 12 mois (Tableau II) (23, 24). Dans la première étude contrôlée (23), Femoston® Low (0,5/2,5 mg) a été comparé à un placebo ou à Femoston® Conti (1/5 mg) chez des femmes ayant présenté au moins 50 épisodes de flush modéré à sévère durant la semaine précédant la randomisation, avec une première évaluation subjective après 13 semaines de traitement. La réduction des bouffées de chaleur modérées à sévères était statistiquement significative par rapport au placebo à partir de la semaine 4 sous Femoston® Low. Après 13 semaines, le nombre de flush modérés à sévères a diminué davantage avec Femoston® Low qu'avec placebo, et de façon comparable à la réduction observée avec Femoston® Conti. Il en a été de même pour les améliorations observées dans un score global de ménopause évaluant la qualité de vie. Le nombre total de jours avec saignement ou spotting était réduit de moitié environ dans le groupe recevant Femoston® Low par rapport au groupe recevant Femoston® Conti. L'aménorrhée (pas de saignement ou de spotting) a été notée chez 91% des femmes entre le 10^{ème} et 12^{ème} mois de traitement par Femoston® Low.

Dans la seconde étude, ouverte (24), le but principal était d'étudier la sécurité d'un traitement d'une année par Femoston® Low en ce qui concerne la prolifération de l'endomètre. Les 446 femmes non hystérectomisées incluses dans l'essai présentaient toutes des symptômes de déficience oestrogénique et ont subi une biopsie endométriale par aspiration avant et après 12 mois de traitement par estradiol 0,5 mg + dydrogestérone 2,5 mg. Une seule femme a présenté une hyperplasie simple de l'endomètre; ceci correspond à une incidence de 0,27 % dans l'analyse «per protocol» et cette valeur basse démontre l'efficacité protectrice sur l'endomètre de la faible dose de dydrogestérone administrée. Par ailleurs, le nombre de saignements et de

TABLEAU II. RÉSULTATS DE DEUX ÉTUDES RÉALISÉES AVEC LE TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION (THS) FEMOSTON® LOW (ESTRADIOL 0,5 MG + DYDROGESTÉRONNE 2,5 MG).
IMC : INDICE DE MASSE CORPORELLE

Paramètre	Stevenson et al 2010 (23)	Bergeron et al 2010 (24)
N	124	454
Age (années)	53,5	53,5
IMC (kg/m ²)	26,5	27,4
Durée d'aménorrhée (mois)	62,5	59,7
Durée suivi (mois)	12	12
Aménorrhée après 10-12 mois de THS (%)	91	88
Comparateur	Placebo ou Femoston® Conti	Néant
Analyse particulière	↓ flush à 13 semaines ↓ score global de ménopause	Pas de prolifération endométriale (biopsie à 12 mois)

spotting a diminué progressivement durant les 12 mois de suivi pour atteindre un score de 88 % d'aménorrhée entre le 10^{ème} et le 12^{ème} mois. La tolérance générale a été, par ailleurs, excellente.

INDICATIONS ET MODE D'ADMINISTRATION

Femoston® Low 0,5 mg / 2,5 mg est indiqué comme THS combiné continu, en usage oral, pour le soulagement des symptômes de carence en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 12 mois. Le traitement est continu à raison d'un comprimé par jour, qui peut être pris avec ou sans un repas. Différentes modalités d'instauration du traitement peuvent être envisagées :

- les femmes ayant une ménopause naturelle doivent commencer le traitement à base de Femoston® Low 12 mois après leurs dernières règles naturelles et peuvent commencer le traitement à un jour de leur choix;
- pour une ménopause provoquée chirurgicalement, le traitement peut démarrer immédiatement;
- les femmes qui ne prennent pas de préparation de THS ou qui passent d'une autre préparation de THS combiné continu au Femoston® Low : le traitement peut démarrer à un jour au choix;
- les femmes qui passent d'un autre type de préparation de THS (cyclique, séquentiel, continu) au Femoston® Low doivent le faire à la fin de la phase estroprogestative, sans arrêt de la prise du médicament.

En cas d'oubli de prise d'une dose, il faut la prendre le plus vite possible. Si plus de 12 heures sont passées, il est recommandé de continuer

avec la dose suivante sans la prise du comprimé oublié. Un oubli peut augmenter la probabilité de spotting et de saignements.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Les manifestations indésirables rapportées sous Femoston® Low avec une fréquence comprise entre 1/100 et 1/10 comprennent les céphalées (y compris les migraines), les nausées et douleurs abdominales, les mastalgies, les douleurs pelviennes, les saignements intermittents (spotting), les modifications de poids et l'asthénie. D'autres effets secondaires ont été rapportés avec une fréquence inférieure et sont ceux habituellement observés avec les préparations oestroprogestatives.

Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. Des examens physiques (en particulier pelvien et mammaire) doivent être réalisés en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi habituelles. Les principales contre-indications du THS comprennent les cancers hormono-dépendants (cancer du sein, cancer de l'endomètre) et les anomalies pouvant conduire à des accidents thromboemboliques (antécédents de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire, troubles thrombophiliques connus, accidents coronariens récents). Les affections hépatiques représentent également des contre-indications classiques et le THS doit être évité aussi longtemps que les tests de la fonction hépatique restent anormaux. La prudence impose de respecter aussi ces contre-indications pour Femoston® Low malgré le faible dosage des deux composants stéroïdes de la spécialité pharmaceutique.

CONCLUSION

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, il a été recommandé que le THS soit initié seulement lorsque les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, une évaluation attentive des risques et des bénéfices doit être réalisée au moins annuellement et le THS ne sera maintenu que si le bénéfice escompté est supérieur au risque. La nouvelle combinaison continue Femoston® Low 0,5 mg estradiol + 2,5 mg dydrogestérone offre plusieurs avantages. Ainsi, la faible dose d'estradiol naturel oral doit réduire le risque thrombotique et le ramener à un niveau sans doute proche de celui associé à une administration transdermique. Néanmoins, la thrombophilie reste une contre-indication.

Ensuite, la dydrogestérone, en particulier à cette faible dose, est neutre sur le plan métabolique (lipidique et glucidique) et vasculaire, tout en bloquant correctement l'endomètre. Enfin, le taux élevé d'aménorrhée lors d'une prise en continu est un gage de confort chez la femme.

Lorsqu'on essaye de positionner Femoston® Low par rapport aux autres représentants de la gamme Femoston®, il apparaît que la période de transition de la ménopause pourrait bénéficier davantage d'une préparation à administration séquentielle que d'une préparation continue à faibles doses. Par contre, lors de la ménopause établie (12 mois après les dernières règles), Femoston® Low paraît devoir occuper une place de choix en première intention chez les femmes qui présentent des symptômes climatiques, quitte à passer de Femoston® Low à Femoston® Conti en cas de réponse subjective insuffisante. A l'inverse, en cas de manifestations indésirables avec des préparations plus fortement dosées, un essai de passage au Femoston® Low peut être tenté. Enfin, compte tenu des faibles dosages utilisés et de la très bonne sécurité d'emploi, un traitement relativement prolongé en cas de persistance de symptômes climatiques inconfortants peut être envisagé, mais toujours en tenant compte de la balance bénéfiques/risques à l'échelle individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gaspard U, van den Brûle F.— La substitution hormonale postménopausique : recommandations pratiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 481-488.
2. van den Brûle F, Lifrange E, Pintiaux A, et al.— Hormonosubstitution postménopausique et risque de cancer mammaire : une mise à jour. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 254-260.
3. van den Brûle F, Gaspard U.— Modifications corporelles à la ménopause : impact des thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 734-740.
4. Gaspard U, van den Brûle F.— Risques liés à la ménopause et traitement hormonal de la femme diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 586-589.
5. Gaspard U, van den Brûle F, Pintiaux A, Foidart JM.— Balance bénéfice/risque du traitement oestroprogestatif postménopausique en péril dans l'étude Women's Health Initiative : attitude pratique du clinicien. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 556-562.
6. Pintiaux A, Van den Brûle F, Foidart JM, Gaspard U.— Place du traitement substitutif de la ménopause 1 an après la publication des résultats de l'étude WHI (Women's Health Initiative). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 572-575.
7. Gaspard U, Dubois M.— Actualités thérapeutiques en gynécologie : approches fonctionnelles. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 423-427.
8. Gaspard U.— Prévention des troubles coronaires par le traitement hormonal précoce à la ménopause: une idée qui s'impose à nouveau. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008, **37**, 340-345.

9. Lenfant F, Trémollières F, Gourdy P, Arnal JF.— Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies : Why protective early, and not when delayed ? *Maturitas*, 2011, **68**, 165-173.
10. Gaspard U, Van Den Brûle F.— La contraception oestroprogestative continue : enfin sans les règles. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 23-26.
11. Utian WH, Bachmann GA, Cahill EB, et al.— Estrogen and progestogen use in postmenopausal women : 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 2010, **17**, 242-255.
12. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, et al.— EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*, 2011, **68**, 94-97.
13. Schindler AE.— Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*, 2009, **65** (Suppl 1), S3-11.
14. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ.— Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 2009, **65** (Suppl 1), S51-60.
15. Gaspard UJ, Wery OJ, Scheen AJ, et al.— Long-term effects of oral estradiol and dydrogesterone on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Climacteric*, 1999, **2**, 93-100.
16. Fournier A.— Should transdermal rather than oral estrogens be used in menopausal hormone therapy? A review. *Menopause Int*, 2010, **16**, 23-32.
17. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P.— Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, **166**, 479-488.
18. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F.— Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, **107**, 103-111.
19. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F.— Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5138-5143.
20. Schneider C, Jick SS, Meier CR.— Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*, 2009, **12**, 514-524.
21. Schneider C, Jick SS, Meier CR.— Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*, 2009, **12**, 445-453.
22. Olié V, Canonico M, Scarabin P Y.— Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2011, **127**, S26-S29.
23. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertynski T.— Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 2010, **67**, 227-232.
24. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al.— Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17 β -oestradiol and 2.5mg dydrogesterone : protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*, 2010, **66**, 201-205.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr U. Gaspard, Gynécologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique