

Efficacité d'un traitement non hormonal, le BRN-01, sur les bouffées de chaleur liées à la ménopause

Étude multicentrique contrôlée et randomisée en double aveugle versus placebo

Jean-Claude Colau,¹ Stéphane Vincent,² Philippe Marijnen² et François-André Allaert³

1 Service de Gynécologie, Hôpital Foch, Suresnes, France

2 Laboratoires Boiron, Sainte Foy-lès-Lyon, France

3 Chaire d'évaluation Médicale Ceren ESC et Dim, CHU Dijon, Dijon, France

Résumé

Contexte : Les médicaments homéopathiques ont une place parmi les traitements non hormonaux des bouffées de chaleur liées à la ménopause.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement non hormonal, le BRN-01, dans la diminution des bouffées de chaleur de la femme ménopausée.

Plan de l'étude : Étude multicentrique contrôlée et randomisée en double aveugle versus placebo menée de juin 2010 à juillet 2011.

Localisations : L'étude a été conduite dans 35 centres actifs en France (gynécologues du secteur privé).

Patientes : Cent huit femmes ménopausées âgées de ≥ 50 ans ont été incluses dans l'étude. Les critères d'éligibilité comportaient une ménopause de moins de 24 mois et ≥ 5 bouffées de chaleur par jour, avec un impact négatif significatif sur la vie professionnelle et/ou personnelle de la patiente.

Intervention : Le traitement était composé soit de comprimés de BRN-01, médicament homéopathique autorisé contenant *Actaea racemosa* (4^{ème} dilution centésimale [4CH]), *Arnica montana* (4CH), *Glonoinum* (4CH), *Lachesis mutus* (5CH) et *Sanguinaria canadensis* (4CH), soit de comprimés placebo identiques, préparés par les Laboratoires Boiron selon les normes de la Pharmacopée européenne. Le traitement par voie orale (2 à 4 comprimés par jour) a été initié le 3^{ème} jour après l'inclusion dans l'étude et a été poursuivi pendant 12 semaines.

Critère principal d'évaluation : Le critère principal d'évaluation était la comparaison du score de bouffées de chaleur (SBC) avant, pendant et après le traitement. Les critères secondaires d'évaluation étaient la qualité de vie (QdV) (mesurée au moyen de l'échelle d'interférences quotidiennes liées aux bouffées de chaleur [Hot Flash Related Daily Interference Scale ; HFRDIS]), la sévérité des symptômes (mesurée au moyen de l'échelle d'évaluation de la ménopause [Menopause Rating Scale]), l'évolution de la posologie moyenne et l'observance. Tous les événements indésirables (EI) ont été enregistrés.

Résultats : Cent une femmes ont été incluses dans l'analyse finale (population en intention de traiter : BRN-01, $n = 50$; placebo, $n = 51$). Le SBC global sur 12 semaines, évalué par l'aire sous la courbe (ASC) ajustée sur les valeurs initiales,

a été significativement plus faible dans le groupe BRN-01 que dans le groupe placebo (moyenne $\pm$ écart type : $88,2 \pm 6,5$ versus $107,2 \pm 6,4$; $p = 0,0411$). BRN-01 a été bien toléré ; la fréquence des EI a été similaire entre les deux groupes de traitement, et aucun EI grave n'a été attribuable au BRN-01.

Conclusion : BRN-01 semble avoir exercé un effet significatif sur le SBC par rapport au placebo. Selon les résultats de cet essai clinique, BRN-01 peut être considéré comme une nouvelle option thérapeutique bien tolérée pour les femmes ménopausées souffrant de bouffées de chaleur ne souhaitant pas ou ne pouvant pas recevoir un traitement hormonal substitutif ou d'autres traitements reconnus dans cette indication.

Numéro d'enregistrement de l'essai (EudraCT) : 2009-016959-21.

Introduction

Les femmes ménopausées se plaignent fréquemment de bouffées de chaleur en raison de la gêne qu'elles entraînent sur le plan social et professionnel et de leur impact sur la qualité de vie (QdV).^[1-3] Durant la péri-ménopause et la ménopause elle-même, jusqu'à 80 % des femmes peuvent souffrir de ces troubles climatiques.^[3] Chez 50 % des femmes, ces troubles tendent à disparaître spontanément en quatre ans,^[4] mais environ 30 % des femmes âgées de plus de 60 ans continuent à en souffrir.^[5] Le nombre, l'intensité et la durée des bouffées de chaleur et des épisodes de sueurs nocturnes varient considérablement d'une femme à une autre, et même individuellement.^[3-5] La durée moyenne des bouffées de chaleur est de 3 à 4 minutes, mais certaines peuvent durer jusqu'à une heure.^[3] Les bouffées de chaleur peuvent survenir à tout moment ou être déclenchées par certains facteurs, comme une émotion, une modification subite de la température, un stress, la consommation d'alcool, de café ou d'une boisson chaude.^[4]

Le traitement hormonal substitutif (THS) est le traitement de référence de ces troubles climatiques,^[6,7] et, pour les femmes qui peuvent recevoir des œstrogènes et l'acceptent, réduit efficacement les bouffées de chaleur d'environ 80 à 90 %.^[8] Jusqu'à récemment, le rapport bénéfice/risque du THS était jugé largement favorable si les contre-indications étaient respectées. Plusieurs études à grande échelle, dont l'étude américaine *Women's Health Initiative* (WHI)^[9-11] et l'étude britannique *Million Women Study* (MWS),^[12,13] ont cependant récemment remis en question ce rapport bénéfice/risque en montrant que les femmes sous THS étaient

exposées à un risque accru de cancer du sein (odds ratio = 1,25 dans l'étude WHI). En raison de cette observation, un grand nombre de femmes ont arrêté leur THS ou n'ont pas souhaité recevoir ce traitement. Aux États-Unis, le nombre de prescriptions de THS, qui était de 91 millions en 2001 (pour le traitement d'environ 15 millions de femmes par an) avant la publication de l'étude WHI en 2002, est tombé à 56,9 millions en 2003.^[8] En France, les résultats de l'étude WHI ont conduit les autorités de santé à organiser une audition publique sur la place du THS dans la ménopause et à en publier les résultats.^[2] Face à l'accroissement du risque de cancer du sein associé au THS, les traitements non hormonaux ont suscité un regain d'intérêt auprès du corps médical et des femmes elles-mêmes.^[14-17]

Le développement des traitements non hormonaux a évolué de deux façons : tout d'abord vers des médicaments existants tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/ noradrénaline (ISRS, ISRSN) ou des antiépileptiques tels que la gabapentine, qui ont montré certains bénéfices contre les bouffées de chaleur, et ensuite vers des « médecines naturelles » allant de la phytothérapie à l'acupuncture, bien que les preuves en faveur de ces traitements complémentaires demeurent faibles.^[18-26]

Les médicaments homéopathiques ont une place parmi ces traitements non hormonaux, et plusieurs d'entre eux sont indiqués dans le traitement des bouffées de chaleur, de part leur utilisation traditionnelle par les praticiens homéopathes.^[27,28] L'efficacité de ces médicaments homéopathiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur a été décrite par plusieurs études observationnelles à grande échelle.^[29,30] En France, BRN-01 (Acthéane®) est

une association de médicaments homéopathiques commercialisée dans cette indication. À ce titre, il a semblé important d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le cadre d'un essai thérapeutique contrôlé versus placebo, randomisé, en double aveugle.

Patientes et méthodes

Plan de l'étude

Cette étude multicentrique contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, a été conduite dans 35 centres actifs en France (gynécologues exerçant dans le secteur privé) de juin 2010 à juillet 2011. Les investigateurs ont été aléatoirement sélectionnés à partir d'une base de données française de gynécologues du secteur privé et ont été contactés par courriel et par téléphone. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité du BRN-01 comparativement à celle d'un placebo sur la diminution du score de bouffées de chaleur (SBC) chez des femmes ménopausées. L'étude a reçu l'avis favorable d'un comité d'éthique régional français (Comité de Protection des Personnes Est I) et a été autorisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé le 19 février 2010. Elle a été menée conformément aux directives de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de l'ICH (International Conference on Harmonization). L'étude a été enregistrée dans le registre des essais cliniques de l'Union Européenne (n° EudraCT : 2009-016959-21).

Population de l'étude

Des femmes en période ménopausique ont été incluses dans l'étude si elles répondaient aux critères suivants : âge ≥ 50 ans, aménorrhée depuis plus de 12 mois, se plaignant spontanément à l'occasion d'une consultation gynécologique de routine, de bouffées de chaleur ayant débuté depuis moins de 2 ans avec des retentissements significatifs sur la vie sociale et/ou professionnelle d'au moins 40 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm, avec une fréquence des bouffées de chaleur d'au moins 5 bouffées par jour en moyenne durant les 48 heures précédant la consultation d'inclusion. Une femme ne pouvait être incluse si elle répondait aux critères suivants : recevant un THS ou en ayant déjà reçu un, prenant ou ayant pris dans les 15 derniers

jours un traitement par bêta-alanine (Abufène®), prenant des compléments alimentaires (phytoœstrogènes, etc.), de la vitamine E, ou bénéficiant de séances d'acupuncture visant au soulagement des bouffées de chaleur, ou prenant ou ayant pris au cours de la semaine précédente des traitements homéopathiques visant au soulagement des bouffées de chaleur. Les autres critères d'exclusion étaient les suivants : ménopause induite artificiellement par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie, bouffées de chaleur pouvant être iatrogènes ou dues à une pathologie concomitante, traitement en cours pouvant réduire la fréquence des bouffées de chaleur tels qu'un traitement antihypertenseur par clonidine, un traitement antidépresseur par ISRSN (venlafaxine), ISRS (citalopram, paroxétine) ou par mirtazapine (antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique) ou traitement antiépileptique par gabapentine, et le risque de ne pas respecter le protocole. Toutes les patientes pouvaient comprendre, lire et écrire la langue française, étaient affiliées à un régime de sécurité sociale et ont donné leur consentement éclairé par écrit à participer à l'étude.

Traitements à l'étude

Le traitement évalué dans cette étude, BRN-01 (Acthéane®, médicament homéopathique autorisé en France pour le traitement des bouffées de chaleur de la femme ménopausée et fabriqué par les Laboratoires Boiron, Sainte Foy-lès-Lyon, France), se présentait sous forme de comprimés contenant des dilutions des cinq médicaments homéopathiques suivants : *Actaea racemosa* (4^{ème} dilution centésimale [4CH]), *Arnica montana* (4CH), *Glonoinum* (4CH), *Lachesis mutus* (5CH) et *Sanguinaria canadensis* (4CH). Les comprimés placebo étaient d'aspect identique aux comprimés actifs, mais contenaient uniquement du saccharose (75 %), du lactose (24 %), du stéarate de magnésium E572 (1 %) et de l'eau purifiée, sans aucune dilution homéopathique. L'emballage de tous les traitements était identique. Les Laboratoires Boiron ont fourni le BRN-01 et son placebo correspondant, et ont apporté leur soutien financier à l'étude.

La randomisation et la répartition des patientes ont été coordonnées par les Laboratoires Boiron et générées par la fonction aléatoire du logiciel SAS (version 9.2). La répartition des patientes était

équilibrée par blocs de six : trois unités de traitement actif et trois unités de traitement placebo ont été assignées à chaque investigateur/centre par randomisation en double aveugle. En pratique, chaque centre a reçu une liste de randomisation contenant les numéros de six patientes et le traitement qu'elles devaient recevoir, indiqué par la lettre « A » ou « B », et les traitements ont été dispensés conformément à cette liste. Les Laboratoires Boiron ont conservé la clé de la liste de randomisation dans une enveloppe cachetée qui n'a pas été ouverte avant la fin de l'étude. La clé a été uniquement utilisée après le gel de la base de données et la finalisation des analyses statistiques. Les deux traitements (BRN-01 et placebo) ont été fournis par les Laboratoires Boiron dans des conditionnements (primaires et secondaires) strictement identiques.

Le traitement n'a pas débuté avant le matin du troisième jour suivant l'inclusion dans l'essai, dans le but de permettre le recueil de données de référence sur les patientes, portant sur les deux jours précédents au moyen d'un auto-questionnaire. Le traitement a alors débuté pour une durée de douze semaines à raison de deux comprimés par jour, pris au moins 15 minutes avant ou après un repas. Les patientes étaient informées de la possibilité d'accroître les prises jusqu'à quatre comprimés par jour au maximum, si nécessaire, selon la sévérité des symptômes vasomoteurs, par exemple quand les bouffées de chaleur étaient les plus gênantes (en termes de nombre quotidien, d'intensité ou de durée).

Critère principal d'évaluation

Le critère principal d'évaluation était l'effet du BRN-01 sur le SBC comparativement à celui du placebo. Le SBC était défini comme le produit de la fréquence et de l'intensité quotidiennes de toutes les bouffées de chaleur, cotées de 1 à 4 par la patiente (1 = légères, 2 = modérées, 3 = intenses, 4 = très intenses). Ces données ont été enregistrées par la patiente au moyen d'un auto-questionnaire, assisté par un appel téléphonique d'un attaché de recherche clinique. Les données ont été recueillies 1) durant les deux jours suivant l'inclusion et avant la prise de tout médicament, 2) puis tous les mardis et mercredis de chaque semaine jusqu'à la 11^{ème} semaine de traitement incluse et enfin 3) chaque jour durant la 12^{ème} semaine de traitement.

Critères secondaires d'évaluation

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les variations des paramètres suivants de l'inclusion à la fin de la 12^{ème} semaine de traitement : 1) QdV évaluée par l'échelle de mesure de la gêne quotidienne liée aux bouffées de chaleur (Hot Flash Related Daily Interference Scale [HFRDIS]),^[31] 2) la sévérité des symptômes mesurée par l'échelle de cotation de la ménopause (Menopause Rating Scale [MRS])^[32] et 3) l'effet des bouffées de chaleur sur la vie professionnelle et personnelle des patientes, mesuré sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm. L'observance du traitement a été mesurée au moyen du score de Morisky-Green déterminé à la fin de la semaine 12. Ce score mesure l'observance du traitement au moyen d'un questionnaire auto-administré « oui/non » à quatre items : 1) Vous est-il arrivé d'oublier de prendre votre médicament ? 2) Avez-vous été parfois négligente pour la prise de votre médicament ? 3) Vous est-il arrivé d'arrêter de prendre votre médicament parce que vous vous sentiez mieux ? 4) Vous est-il arrivé d'arrêter de prendre votre médicament parce que vous vous sentiez moins bien après l'avoir pris ? Un score d'un point a été attribué à chaque réponse affirmative et l'observance a été cotée comme suit : 0 point = observance élevée, 1 ou 2 points = observance intermédiaire ou modérée, 3 ou 4 points = faible observance ou non-observance.

Tolérance

Tous les événements indésirables (EI) survenus durant l'étude ont été enregistrés, et leur imputabilité éventuelle au traitement à l'étude a été évaluée.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été menée sur la population en intention de traiter (ITT), définie comme celle des patientes ayant pris au moins une fois le traitement à l'étude et ayant été évaluées au moins une fois après leur inclusion dans l'étude. En cas de données manquantes, l'analyse a pris en compte la dernière évaluation disponible, selon la technique du Last Observation Carried Forward (LOCF). L'analyse de la tolérance a été menée sur la totalité des patientes ayant pris au moins une dose de traitement à l'étude.

La taille de l'effectif nécessaire pour l'analyse du critère principal a été calculée sur la base des données d'études précédentes dans le domaine des bouffées de chaleur, décrites par Sloan et al.^[33] Lors de ces études, les données enregistrées dans les groupes placebo ont indiqué des différences de l'activité des bouffées de chaleur (entre l'inclusion et la fin de la période de traitement) d'un écart type (ET) de deux bouffées de chaleur et de 5 unités de score par patiente et par jour. Sur cette base, les calculs ont indiqué que 50 patientes par groupe conféraient une puissance de 80 % pour la détection d'une différence de 0,58 ET de l'activité moyenne des bouffées de chaleur, ainsi que pour la détection d'une différence moyenne de 1,2 bouffée de chaleur par jour ou de 3 unités de SBC par jour.^[33] Avec cette approche, et selon notre hypothèse d'une différence cliniquement pertinente de 3 points du SBC en faveur du groupe de traitement actif (BRN-01) et d'un ET de 5, la taille de l'effectif nécessaire a été estimée au moyen du logiciel nQuery Advisor (version 6.01). Nous avons déterminé qu'un effectif de 49 patientes dans chaque groupe était requis pour démontrer ce résultat avec un risque d'erreur alpha de 5 % dans une situation unilatérale et une puissance de 90 %.

Les données quantitatives sont décrites sous forme de nombres, de moyennes et d'ET. Les données qualitatives sont décrites sous forme de fréquences absolues et relatives avec les intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les moyennes ont été comparées par analyse de variance (ANOVA) ou au moyen du test de Kruskal-Wallis si la distribution n'était pas normale. Les pourcentages ont été comparés au moyen du test du χ^2 ou du test exact de Fisher si les conditions d'emploi du test du χ^2 n'étaient pas satisfaites. Les comparaisons au cours du temps ont été réalisées au moyen du test *t* de Student, le cas échéant. L'évolution du SBC dans les deux groupes a été évaluée par analyse de l'aire sous la courbe (ASC) des scores moyens enregistrés chaque semaine pour chaque patiente de chaque groupe sur la durée de l'étude, y compris à l'inclusion (avant tout traitement). À partir de ces données, l'ASC moyenne pour chaque groupe a été calculée pour chaque semaine (en employant la méthode des rectangles, qui trace les rectangles ne se chevauchant pas au-dessous des points de données) et utilisée comme suit, où Sc est le score pour une semaine donnée de 1 à 12 :

$$\begin{aligned} \text{Aire} = & [(Sc1 + Sc2) \times \frac{1}{2}] + [(Sc2 + Sc3) \times \frac{1}{2}] + [(Sc3 + Sc4) \times \frac{1}{2}] \\ & + [(Sc4 + Sc5) \times \frac{1}{2}] + [(Sc5 + Sc6) \times \frac{1}{2}] + [(Sc6 + Sc7) \times \frac{1}{2}] \\ & + [(Sc7 + Sc8) \times \frac{1}{2}] + [(Sc8 + Sc9) \times \frac{1}{2}] + [(Sc9 + Sc10) \times \frac{1}{2}] \\ & + [(Sc10 + Sc11) \times \frac{1}{2}] + [(Sc11 + Sc12) \times \frac{1}{2}] \end{aligned}$$

Dans cette méthode, chaque valeur de l'ASC est unique. Les ASC moyennes ont été comparées entre les deux groupes au moyen d'une ANOVA. Les deux groupes ont été comparés au moyen d'une analyse de covariance (ANCOVA) avec correction pour le SBC à l'entrée dans l'étude.

Les critères secondaires d'évaluation ont été comparés par ANOVA sur séries appariées pour les deux facteurs, temps et traitement, et aussi pour leur interaction. Une comparaison aux valeurs initiales a été réalisée au moyen du test *t* de Student. Le pourcentage des patientes ayant présenté au moins un EI a été comparé entre les deux groupes au moyen du test exact de Fisher. Le score de Morisky-Green a été comparé entre les deux groupes à la fin des 12 semaines de traitement au moyen du test du χ^2 , et le nombre de comprimés restant dans les boîtes restituées par les patientes (à titre de mesure de l'observance du traitement) a été comparé au moyen du test *t* de Student.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel SAS (version 9.2) à un seuil de significativité statistique fixé à $\alpha = 0,05$.

Résultats

Protocole de l'étude

Cent huit patientes ont été incluses dans cette étude de juin 2010 à juillet 2011, 54 dans chaque groupe (BRN-01 et placebo). L'analyse en ITT a porté sur 101 patientes : 50 dans le groupe BRN-01 et 51 dans le groupe placebo. La figure 1 résume les motifs de l'exclusion de patientes de l'analyse.

Description et comparaison des symptômes dans les deux groupes de traitement à l'inclusion

L'âge moyen ($\pm$ ET) des patientes était de $54,5 \pm 4,4$ ans. Les caractéristiques sociodémographiques et les modes de vie des patientes ne différaient pas de façon statistiquement significative entre les groupes de traitement (tableau I). Les premiers signes de ménopause étaient apparus

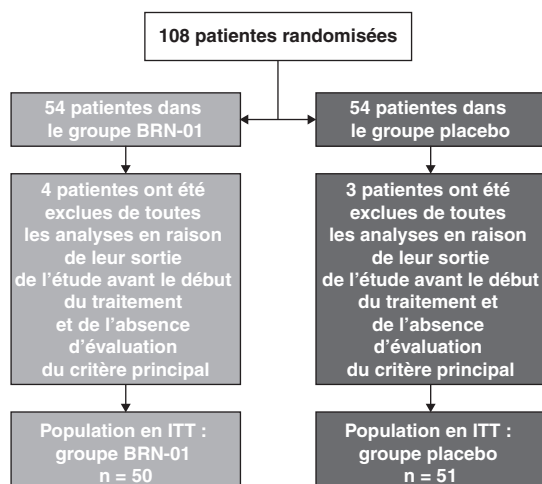


Fig. 1. Répartition des patientes entre les groupes de traitement par BRN-01 et placebo (diagramme CONSORT).

à $50,8 \pm 2,9$ ans et les premières bouffées de chaleur étaient survenues $2,5 \pm 2,9$ ans avant l'inclusion dans l'étude. Les traitements précédents pour la ménopause étaient homogènes entre les groupes : 42,0 % des patientes du groupe BRN-01 et 31,4 % de celles du groupe placebo avaient déjà été traitées pour la ménopause ($p = 0,2677$) ; respectivement 23,8 % et 18,8 %, avaient reçu des phytoœstrogènes ($p = 1,0000$), 52,4 % et 56,3 % un traitement allopathique non hormonal (Abufène® ; $p = 0,8150$), 14,3 % et 37,6 % un traitement homéopathique ($p = 0,1357$) et 19,0 % et 25,0 % d'autres compléments alimentaires pour la ménopause ($p = 0,7048$).

Les caractéristiques des symptômes vasomoteurs étaient similaires entre les deux groupes à l'inclusion (tableau II). La répartition des autres symptômes ménopausiques était également similaire entre les deux groupes (figure 2). Les patientes présentaient les troubles suivants en association aux bouffées de chaleur : insomnie (79,2 % en moyenne dans les deux groupes), nervosité, irritabilité et palpitations (68,3 %), asthénie (60,4 %), sècheresse cutanée ou cutanéomuqueuse (trophicité) (46,5 %), troubles de la libido (35,6 %), troubles mnésiques (20,8 %), migraines (15,8 %), mastodynies et mastopathie (12,9 %). Le SBC moyen à l'inclusion était de $12,7 \pm 9,5$ dans le groupe BRN-01 et de $15,3 \pm 14,7$

Tableau I. Caractéristiques sociodémographiques et modes de vie des patientes des deux groupes de traitement

Caractéristiques	BRN-01 (n = 50)	Placebo (n = 51)
Âge (années ; moyenne $\pm$ ET)	54,3 $\pm$ 4,4	54,6 $\pm$ 4,4
Poids corporel (n [%]) ^a		
Insuffisance pondérale	1 [2,1]	1 [2,0]
Poids normal	30 [63,8]	32 [65,3]
Surpoids	13 [27,7]	12 [24,5]
Obésité	3 [6,4]	4 [8,2]
Résidence urbaine (n [%])	34 [68,0]	30 [58,8]
Activité professionnelle (n [%])	36 [72,0]	41 [80,4]
Non-fumeuses (n [%])	41 [82,0]	44 [86,3]
Consommation d'alcool <1 verre de vin par jour (n [%])	45 [90,0]	45 [88,2]
Mode de vie sédentaire (n [%]) ^b	25 [50,0]	21 [41,2]
Régime hypocalorique (n [%]) ^c	3 [6,0]	2 [3,9]
Traitement homéopathique (n [%]) ^d	32 [64,0]	32 [62,7]

a Sur la base de l'indice de masse corporelle ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$). Le poids corporel était manquant pour trois patientes du groupe BRN-01 et deux patientes du groupe placebo.

b Rapporté comme moins de 30 minutes de marche par jour, ou moins de 30 minutes de jogging ou d'une heure de bicyclette trois fois par semaine.

c Apports caloriques quotidiens inférieurs à la valeur standard pour un sujet donné.

d Prise régulière ou occasionnelle de médicaments homéopathiques en auto médication pour un autre problème de santé que les bouffées de chaleur ou d'autres symptômes ménopausiques.

ET = écart type.

dans le groupe placebo ($p = 0,2902$). La QdV évaluée au moyen du score HFRDIS (allant de 0 = non affectée à 10 = extrêmement affectée) était également similaire entre les groupes ($4,6 \pm 1,9$ dans le groupe BRN-01 et $4,8 \pm 2,2$ dans le groupe placebo ; $p = 0,7327$), ainsi que la totalité des dix dimensions individuelles de la QdV (figure 3). L'évaluation des répercussions des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes sur la vie professionnelle, évaluées au moyen d'une EVA (allant de 0 mm = aucun effet à 100 mm = effet significatif) était de $58,6 \pm 23,2$ mm dans le groupe BRN-01 et de $61,7 \pm 24,7$ mm dans le groupe placebo ($p = 0,5390$), et leurs répercussions sur la vie personnelle de respectivement $63,6 \pm 16,0$ mm et $65,8 \pm 18,4$ mm ($p = 0,5349$).

Le score MRS (allant de 0 = absence de symptôme à 44 = symptômes très intenses) était de $20,3 \pm 7,5$ dans le groupe BRN-01 et de $22,0 \pm 8,4$

Tableau II. Symptômes vasomoteurs rapportés à l'inclusion dans les deux groupes de traitement

Symptômes	BRN-01 (n = 50)	Placebo (n = 51)
Symptômes survenus au cours des 48 heures précédant l'inclusion (n [moyenne $\pm$ ET])		
Sueurs nocturnes	47 [8,2 $\pm$ 10,0]	48 [6,4 $\pm$ 4,6]
Bouffées de chaleur	48 [15,3 $\pm$ 6,2]	51 [15,7 $\pm$ 8,4]
Intensité maximale des bouffées de chaleur		
Faible	0 [0,0]	0 [0,0]
Modérée	16 [32,0]	13 [25,5]
Intense	26 [52,0]	31 [60,8]
Très intense	8 [16,0]	7 [13,7]
SBC à l'inclusion, post-randomisation (score [moyenne $\pm$ ET])	50 [12,7 $\pm$ 9,5]	51 [15,3 $\pm$ 14,7]
HFRDIS à l'inclusion (score [moyenne $\pm$ ET])	47 [4,6 $\pm$ 1,9]	48 [4,8 $\pm$ 2,2]
MRS à l'inclusion (score [moyenne $\pm$ ET])	47 [20,3 $\pm$ 7,5]	49 [22,0 $\pm$ 8,4]
EVA à l'inclusion (mm [moyenne $\pm$ ET])		
Effets des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes sur la vie personnelle	49 [63,6 $\pm$ 16,0]	51 [65,8 $\pm$ 18,4]
Effets des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes sur la vie professionnelle	44 [58,6 $\pm$ 23,2]	48 [61,7 $\pm$ 24,7]

HFRDIS = Hot Flash Related Daily Interference Scale (échelle de mesure de la gêne quotidienne liée aux bouffées de chaleur) ; **SBC** = score de bouffées de chaleur : auto-questionnaire les jours 1–2 suivant la randomisation (après l'inclusion et avant le début du traitement) ; **MRS** = Menopause Rating Scale (échelle d'évaluation de la ménopause) ; **ET** = écart type ; **EVA** = échelle visuelle analogique (de 0 à 100 mm).

dans le groupe placebo ($p = 0,3126$). Les valeurs étaient également similaires entre les deux groupes pour les trois dimensions de la MRS : $7,5 \pm 3,5$ dans

le groupe BRN-01 et $8,3 \pm 3,8$ ($p = 0,2997$) dans le groupe placebo pour la dimension psychique et respectivement $8,8 \pm 2,7$ et $9,3 \pm 3,2$ ($p = 0,4137$) pour

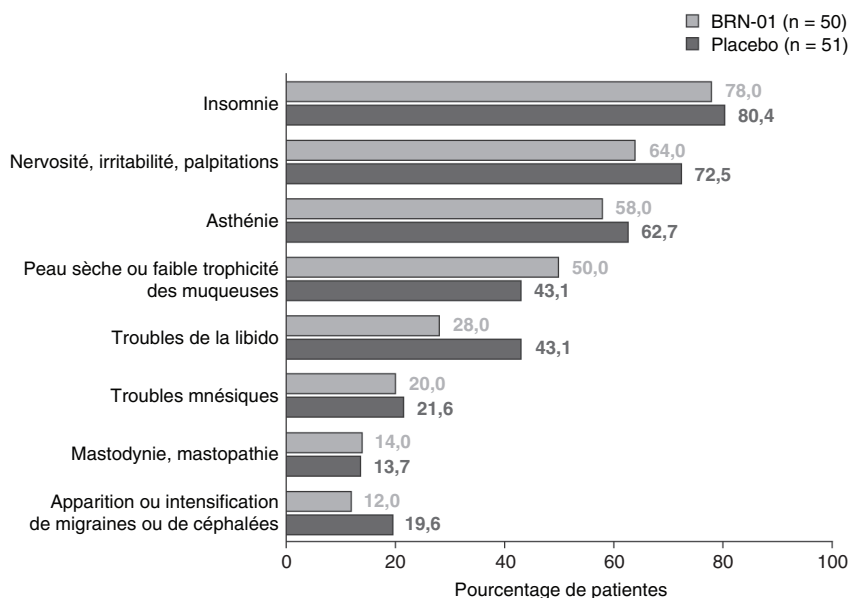


Fig. 2. Comparaison des symptômes ménopausiques (autres que des bouffées de chaleur) éprouvés par les patientes des groupes de traitement par BRN-01 et placebo.

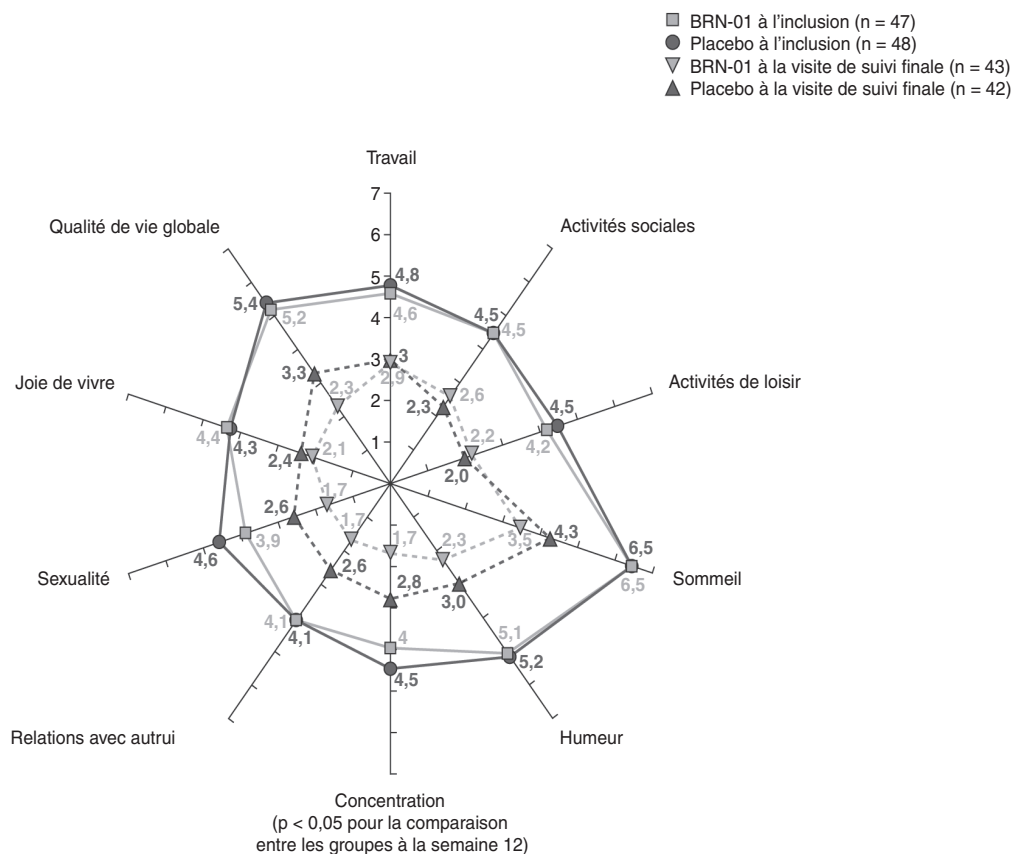


Fig. 3. Comparaison des dix dimensions individuelles de l'échelle HFRDIS (échelle d'interférences quotidiennes liées aux bouffées de chaleur) entre les groupes de traitement par BRN-01 et placebo à l'inclusion (jour 0, avant traitement), à la visite de suivi finale au bout de 12 semaines de traitement et du jour 0 à la semaine 12. Une diminution significative du score moyen a été observée pour chaque dimension du jour 0 à la semaine 12 dans les deux groupes de traitement. La seule dimension ayant significativement différencié entre les deux groupes a été la dimension « Concentration » à la semaine 12 ($p < 0,05$) ; toutes les autres différences intergroupes au jour 0, à la semaine 12 et du jour 0 à la semaine 12 ont été non significatives.

la dimension somatique et $4,1 \pm 3,2$ et $4,4 \pm 3,3$ ($p = 0,5646$) pour la dimension urogénitale.

Évolution des symptômes sous traitement

Critère principal d'évaluation : **le score de bouffées de chaleur**

La comparaison du SBC global sur les 12 semaines de traitement au moyen de l'ASC a montré qu'il était significativement plus faible dans le groupe BRN-01 ($82,3 \pm 49,4$ [IC à 95 % : 68,3-96,4]) que dans le groupe placebo ($113,0 \pm 88,2$ [IC à 95 % : 88,2-137,8] ; $p = 0,0338$). Cette différence se traduit

par une diminution de 37,3 % du SBC en faveur des patientes traitées par le BRN-01.

Afin de tenir compte du SBC plus élevé dans le groupe placebo à l'entrée dans l'étude, les ASC de chaque groupe ont été corrigées au moyen de la méthode *Least Mean Square*, LMS (Cole, 1990) afin d'obtenir des valeurs initiales équilibrées pour le SBC à la semaine 1 (avant traitement) pour chaque groupe de traitement, avec le score initial correspondant en tant que covariable, et comparées à nouveau. Cette analyse a également montré que le SBC était significativement plus faible dans le groupe BRN-01 que dans le groupe placebo sur

les 12 semaines de traitement ($88,2 \pm 6,5$ versus $107,2 \pm 6,4$; $p = 0,0411$). Cette différence se traduit par une diminution de 21,5 % du SBC en faveur des patientes traitées par le BRN-01. En outre, une diminution cliniquement pertinente du SBC de 3 points a été obtenue au bout de $3,2 \pm 1,5$ semaines dans le groupe BRN-01 versus $3,6 \pm 2,5$ semaines dans le

groupe placebo, mais sans différence intergroupe significative ($p = 0,3632$). Les figures 4 et 5 montrent l'évolution du SBC au cours de l'étude.

Critères secondaires d'évaluation

Au bout de 12 semaines de traitement, le score HFRDIS de QdV n'a pas été significativement plus

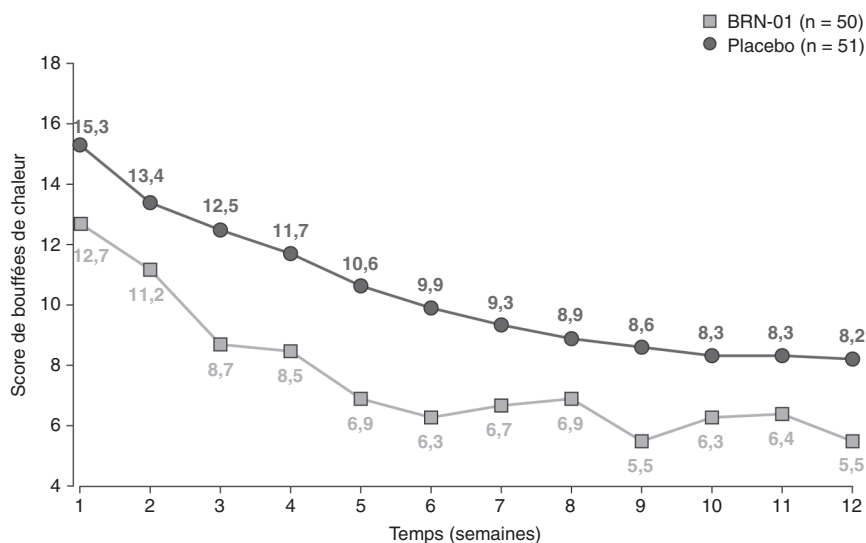


Fig. 4. Évolution des scores de bouffées de chaleur sur 12 semaines dans les groupes de traitement par BRN-01 et placebo.

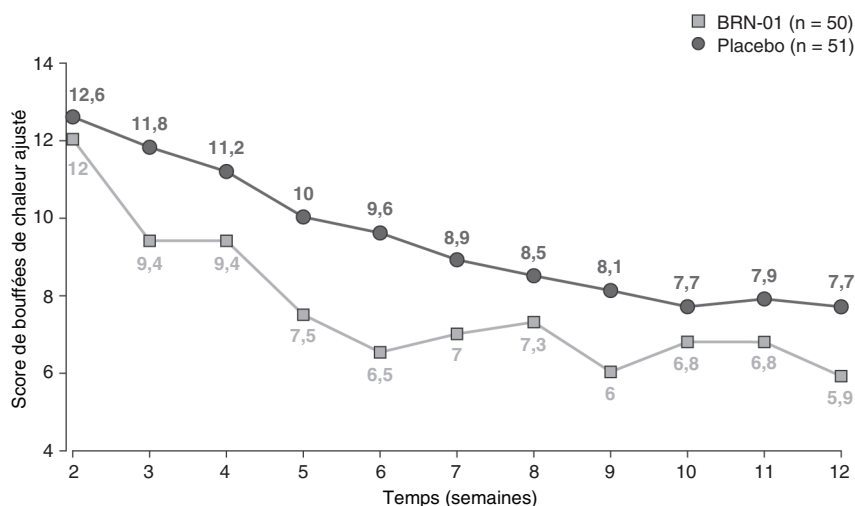


Fig. 5. Évolution des scores de bouffées de chaleur sur 12 semaines, ajustés sur les valeurs initiales (à la semaine 1), dans les groupes de traitement par BRN-01 et placebo.

faible dans le groupe BRN-01 que dans le groupe placebo (respectivement $2,3 \pm 1,9$ versus $2,8 \pm 2,4$; $p = 0,2430$).

La diminution du score HFRDIS a été significative dans chaque groupe, mais sans différence significative entre les deux groupes ($2,3 \pm 2,3$ [IC à 95 % : 1,7-3,0] pour le BRN-01 versus $2,0 \pm 2,7$ [IC à 95 % : 1,2-2,8] pour le placebo ; $p = 0,5121$). Le résultat était similaire pour chacune des dix dimensions du score HFRDIS (figure 3). La diminution du score MRS à la semaine 12 a été également significative dans chaque groupe, mais sans différence significative entre les deux groupes ($5,1 \pm 5,9$ [IC à 95 % : 3,1-7,2] pour le BRN-01 versus $7,8 \pm 9,5$ [IC à 95 % : 4,7-10,8] pour le placebo ; $p = 0,1774$). Une diminution similaire de l'influence sur la vie professionnelle et/ou personnelle des patientes et du nombre d'épisodes de sueurs nocturnes entre la 1^{ère} et la 12^{ème} semaine (mesure par EVA) a été également observée (données non présentées).

Observance

Le calcul du score de Morisky-Green a montré que l'observance du traitement a été plus faible dans le groupe placebo que dans le groupe BRN-01, mais la différence n'est pas statistiquement significative (figure 6). Ce fait a été confirmé par le plus grand nombre de comprimés inutilisés restitués par les patientes du groupe placebo ($185,5 \pm 98,4$ versus $167,0 \pm 98,2$ pour le BRN-01 ; $p = 0,3773$).

Tolérance

BRN-01 a été bien toléré. Cinq EI sont survenus dans le groupe BRN-01 et quatre dans le groupe placebo, dont un EI sévère dans chaque groupe, qui n'ont pas été jugés imputables au traitement à l'étude. Le nombre des patientes ayant présenté un EI ou un EI grave n'a pas différé de façon statistiquement significative entre les groupes ($p = 0,7409$). Le tableau III présente des détails sur les EI.

Discussion

Cette étude contrôlée et randomisée en double aveugle versus placebo a été menée dans deux groupes de patientes ménopausées dont les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques

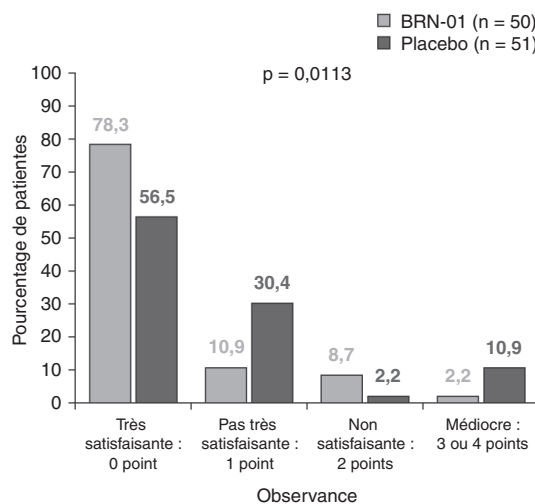


Fig. 6. Scores de Morisky-Green pour l'observance dans les groupes de traitement par BRN-01 et placebo.

étaient similaires. Les caractéristiques de ces patientes étaient également similaires à celles décrites dans d'autres études sur la prise en charge des bouffées de chaleur de la ménopause.^[8,18,34] Nous

Tableau III. Événements indésirables survenus dans les deux groupes de traitement^a

Événements indésirables	BRN-01 (n = 50)	Placebo (n = 51)
Non (n [%])	45 [90,0]	47 [92,2]
Oui (n [%])	5 [10,0]	4 [7,8]
Abcès intestinal diverticulaire ^b	1	
Sensation de soif la nuit	1	
Ablation d'un kyste sous le pied gauche ^b	1	
Prurit	1	
Migraine	1	
Gastrite		1
Céphalées		1
Fracture du poignet (chute) ^b		1
Récidive de bouffées de chaleur		1

a Le nombre des patientes ayant présenté un événement indésirable ou un événement indésirable grave n'a pas différé de façon statistiquement significative entre les groupes de traitement ($p = 0,7409$).

b Ces événements indésirables n'ont pas été considérés comme imputables au traitement.

avons choisi de comparer l'évolution du SBC dans les groupes au moyen d'analyses des ASC. Cette méthode a permis de quantifier l'évolution des bouffées de chaleur sur la durée de l'étude plutôt que sur des estimations ponctuelles, sujettes à d'importantes fluctuations d'un jour à l'autre qui peuvent être particulièrement importantes, car la prévalence des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées varie selon le climat, le régime alimentaire et le mode de vie.^[3,35] Contrairement à une comparaison de valeurs quotidiennes limitées, la méthode des ASC procure une vue d'ensemble de l'évolution des symptômes individuels des patientes sur une période donnée. Une approche similaire est utilisée pour les études sur la douleur,^[36] où une mesure séquentielle est sujette à des fluctuations similaires. Nos résultats montrent qu'en termes de diminution du SBC, l'évolution de ce score sur la période de l'étude a été significativement meilleure dans le groupe BRN-01 que dans le groupe placebo.

La diminution moyenne du SBC observée avec BRN-01 a été de 56,7 %, soit environ les trois quarts de celle obtenue avec des THS, décrite comme de 75 à 79 % dans une analyse de la base de données Cochrane.^[34] Les diminutions présentées ici de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur obtenues avec BRN-01 sont inférieures à celles observées avec les THS, mais sont similaires à celles constatées avec les ISRS et les ISRSN, évaluées entre 50 et 60 % dans une méta-analyse de Nelson et al.^[18] Dans ce contexte, BRN-01 a une place dans la prise en charge thérapeutique des bouffées de chaleur chez les femmes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un THS.

Comme cela est démontré dans la littérature, l'effet placebo est important dans le traitement des bouffées de chaleur. Dans notre étude, la diminution moyenne des bouffées de chaleur a été de 46,4 % avec le placebo (sans ajustement sur les valeurs initiales), inférieure à celle de 57,7 % rapportée dans la base de données Cochrane,^[34] mais effectivement dans la fourchette de 20 à 50 % établie par Kelley et Carroll.^[8] L'étroite similitude des résultats concernant la MRS entre BRN-01 et le placebo dans notre étude pourrait être due à l'existence dans cette échelle d'éléments de mesure de symptômes cliniques de la ménopause sur lesquels BRN-01 n'est pas sensé agir.

Il s'agit de la première étude contrôlée et randomisée en double aveugle versus placebo de l'efficacité de BRN-01. Deux études observationnelles ont cependant conforté l'utilisation de médicaments homéopathiques chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur liées à la ménopause. En 2004, le National Health Service à Sheffield, Royaume-Uni, a mené une étude observationnelle chez des femmes ménopausées qui ne souhaitent pas ou ne pouvaient pas recevoir un THS. Un traitement homéopathique a été proposé. Parmi les 124 patientes âgées de 53 ans incluses dans l'étude, 83 (67 %) ont décrit une amélioration de leurs symptômes vasomoteurs.^[29] En 2008, une étude observationnelle prospective a été menée par 99 médecins de huit pays dans le but d'évaluer l'efficacité clinique de traitements homéopathiques prescrits en pratique quotidienne pour la prise en charge des bouffées de chaleur et leur impact sur la QdV des femmes ménopausées. Cette étude, menée chez 438 patientes âgées en moyenne de 55 ans, a montré des diminutions de la fréquence et du nombre des bouffées de chaleur diurnes et nocturnes ($p < 0,001$) entre la visite d'inclusion et celle de suivi, deux à six mois plus tard. Parmi ces femmes, 19,4 % ont fait état de la disparition de leurs bouffées de chaleur, et 70,3 % ont constaté une amélioration à partir des 15 premiers jours du traitement. Elles ont également décrit une diminution de leur gêne quotidienne et de leurs troubles du sommeil ($p < 0,001$).^[30] La plupart des composants de BRN-01 étaient présents dans les différents traitements décrits dans ces études, à des dilutions homéopathiques différentes : *Actaea racemosa*, *Arnica montana*, *Glonoinum*, *Lachesis mutus* et *Sanguinaria canadensis*. *Lachesis mutus* est traditionnellement utilisé pour son action sur les phénomènes vasculaires tels que les bouffées de chaleur, les métrorragies, les palpitations et les céphalées battantes ; *Glonoinum* l'est pour ses effets sur les bouffées de chaleur avec rougeur du visage, palpitations, sueurs et céphalées congestives. *Sanguinaria canadensis* est utilisé pour ses effets sur les bouffées de chaleur affectant principalement le visage avec rougeurs et céphalées congestives avec douleurs battantes. *Actaea racemosa* est utilisé dans les dysfonctionnements du cycle menstruel avec pesanteur pelvienne, mastodynie et troubles du sommeil (tels que ceux observés en péri-ménopause). *Arnica*

montana est utilisé pour son action générale sur le système vasculaire et dans des manifestations hémorragiques telles que les métrorragies. Un certain degré d'effet placebo, comme discuté précédemment, doit être pris en compte pour ces études observationnelles. Nos résultats obtenus avec BRN-01 (qui contient ces médicaments en association) montrent cependant une diminution plus importante des bouffées de chaleur qu'avec un placebo, et suggèrent que BRN-01 réduit efficacement la sévérité de ces troubles.

Conclusion

En conclusion, cette étude contrôlée versus placebo et randomisée en double aveugle montre que l'effet du médicament homéopathique BRN-01 est supérieur à celui d'un placebo sur la diminution de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur sur une période de 12 semaines, mesurée par l'analyse des ASC. Les diminutions du SBC et d'autres critères observées avec BRN-01 ont été plus faibles que celles rapportées avec le THS comme, dans une moindre mesure, avec des antidépresseurs. Il demeure néanmoins que BRN-01 pourrait être une nouvelle option thérapeutique pour le syndrome climatérique, avec un rapport bénéfice/risque intéressant, notamment chez les femmes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un THS (en raison d'antécédents de cancer du sein, ou parce qu'elles sont en préménopause, etc.) ou d'autres traitements reconnus dans cette indication. D'autres investigations, qui pourraient inclure des études contrôlées ou observationnelles du BRN-01, seraient bienvenues afin de valider au mieux ces résultats prometteurs.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier tous les investigateurs actifs et les patientes pour leur participation à l'étude. Les Laboratoires Boiron ont procuré le BRN-01 et son placebo correspondant, et ont apporté leur soutien financier à l'étude. Les auteurs remercient Newmed Publishing Services pour leur assistance à la rédaction médicale, financée par les Laboratoires Boiron.

Le Professeur Jean-Claude Colau a été responsable de l'élaboration du protocole, de l'interprétation des données et de la révision du manuscrit, ainsi que de l'approbation finale de la version à publier. Le Professeur François-André Allaert a apporté son assistance à l'élaboration du protocole, a contribué à l'interprétation et à l'analyse statistique des données, et a contribué

de façon substantielle au présent article (rédaction et révision). Stéphane Vincent, Pharmacien, et Philippe Marijnen, Docteur en médecine, sont des employés des Laboratoires Boiron.

Références

1. Holte A. Prevalence of climacteric complaints in a representative sample of middle-aged women in Oslo, Norway. *Obstet Gynaecol* 1991; 12: 303-17
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause: orientations générales conclusions et recommandations, 11 Mai 2004 [online]. Available from URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rapport_final_corrige_mtev._orientations_generales_2006_10_25_15_41_5_415.pdf [Accessed 2012 Jun 1]
3. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10 (6): 247-57
4. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011 Oct; 14 (5): 515-28
5. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008 March 1; 371 (9614): 760-70
6. MacLennan AH, MacLennan A, Wenzel S, et al. Continuous low-dose estrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial. *Med J Aust* 1993 Jul 19; 159 (2): 102-6
7. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) – Décembre 2003 [online]. Available from URL: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f1077b7c7017dcbec42dbc7942363f5.txt [Accessed 2012 Jun 1]
8. Kelley KW, Carroll DG. Evaluating the evidence for over-the-counter alternatives for relief of hot flashes in menopausal women. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2010 Sept-Oct; 50 (5): e106-15
9. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 Jun 25; 289 (24): 3243-53
10. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14; 291 (14): 1701-12
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17; 288 (3): 321-33
12. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27

13. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-51
14. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008 Jul-Aug; 15 (4 Pt 1): 584-602
15. Schonberg MA, Davis RB, Wee CC. After the Women's Health Initiative: decision making and trust of women taking hormone therapy. *Womens Health Issues* 2005 Jul-Aug; 15 (4): 187-95
16. McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, et al. Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* 2005 Jan 4; 172 (1): 57-9
17. Brett KM, Keenan NL. Complementary and alternative medicine use among midlife women for reasons including menopause in the United States: 2002. *Menopause* 2007 March-Apr; 14 (2): 300-7
18. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006 May 3; 295 (17):2057-71
19. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, et al. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Feb; 200: 172.e1-10
20. Speroff L, Gass M, Constantine G, et al. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 Jan; 111 (1): 77-87
21. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009 March; 200 (3): 238.e1-10
22. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005 Jan; 105 (1): 161-6
23. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo controlled, double-blind study. *Menopause* 2005 Jan-Feb; 12 (1): 18-26
24. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27 (17): 2831-7
25. Reddy SY, Warner H, Guttuso Jr T, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006 Jul; 108 (1): 41-8
26. Albertazzi P, Bottazzi M, Purdie DW. Gabapentin for the management of hot flashes: a case series. *Menopause* 2003 May-Jun; 10 (3): 214-7
27. Demarque D, Jouanny J, Poitevin B, et al. *Pharmacologie et matière médicale homéopathique*. 3rd ed. Paris: Editions CEDH (Centre d'Enseignement et de Développement de L'homeopathie), 2003
28. Guernonprez M, Pinkas M, Torck M. *Matière médicale homéopathique*. 2nd ed. Sainte Foy-lès-Lyon: Edition Boiron, 1997
29. Relton C, Weatherley-Jones E. Homeopathy service in a National Health Service community menopause clinic: audit of clinical outcomes. *J Br Menopause Soc* 2005 Jun; 11 (2): 72-3
30. Bordet MF, Colas A, Marijnen P, et al. Treating hot flashes in menopausal women with homeopathic treatment: results of an observational study. *Homeopathy* 2008 Jan; 97 (1): 10-5
31. Carpenter JS. The Hot Flash Related Daily Interference Scale: a tool for assessing the impact of hot flashes on quality of life following breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001 Dec; 22 (6): 979-89
32. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003 Jul 30; 1: 28
33. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001 Dec 1; 19 (23): 4280-90
34. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18; (4): CD002978
35. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007 Jun; 10 (3): 197-214
36. Benigni JP, Allaert FA, Desoutter P, et al. The efficiency of pain control using a thigh pad under the elastic stocking in patients following venous stripping: results of a case-control study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2011 Dec; 23 (4): 238-43

Correspondance : *Stéphane Vincent*, Pharmacien, Chef de projet de recherche, Boiron, 20 rue de la Libération, 69110 Sainte Foy-lès-Lyon, France.
E-mail : stephane.vincent@boiron.fr

