

Mise au point

Le traitement hormonal de la ménopause (THM)

Point d'étape
Juin 2006

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



Introduction

Depuis 2002, les études publiées sur le traitement hormonal de la ménopause ont conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à revoir à plusieurs reprises l'ensemble des données concernant les bénéfices mais aussi les risques liés à l'utilisation de ce traitement.

Les dernières recommandations émises par l'Afssaps en décembre 2003, et adoptées dans l'ensemble des pays de l'Union européenne, soulignent que les risques observés étant corrélés à la durée de traitement, les bénéfices du THM¹ à court terme ne sont pas remis en cause par la communauté scientifique. Aussi, chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la carence oestrogénique, un THM peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, et ce tant que durent les symptômes.

C'est principalement sur la base de deux études anglo-saxonnes, la Women's Health Initiative (WHI) et la Million Women Study (MWS), que ces recommandations ont été définies.

- L'étude WHI [1] (étude randomisée en double-insu, ayant inclus 16 608 femmes américaines âgées de 50 à 79 ans, ménopausées et non hystérectomisées, sans antécédent de maladie cardiovasculaire, qui ont reçu soit 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équinés (ECE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit un placebo, pendant une durée moyenne de suivi de 5,2 ans), montre que l'association ECE-MPA augmente la survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) et confirme que ce THM augmente le risque de cancer du sein et d'événements thrombo-emboliques veineux. Des analyses et des données complémentaires [2-9] ont notamment apporté des précisions sur le risque de cancer du sein et de démence. Ainsi, contrairement à ce qui avait été observé précédemment, une analyse de la WHI a montré que, par rapport au groupe placebo, les tumeurs mammaires sont diagnostiquées*

¹ Le terme THM a été choisi afin de le différencier du traitement hormonal substitutif (THS) destiné aux femmes jeunes précocement ménopausées.

à un stade plus avancé et le pourcentage de mammographies anormales dès la première année de traitement est supérieur dans le groupe traité par THM (9,4% versus 5,4 % dans le groupe placebo) [3]. Une autre étude a mis en évidence l'absence de bénéfice du THM sur les fonctions cognitives, et suggère une augmentation possible du risque de démence [6].

- *La MWS [10], étude d'observation, a été menée au Royaume-Uni auprès de 1 084 110 femmes d'âge compris entre 50 et 64 ans. La moitié de ces femmes a reçu un THM (composition et voie d'administration variées mais comparables aux THM utilisés en Europe) à un moment donné de leur vie, l'autre moitié n'en a jamais reçu. Cette étude a confirmé le sur-risque de cancer du sein associé au THM, et ce, chez des femmes européennes quel que soit le type de THM.*

Depuis début 2004, d'autres études ou compléments d'études ont été publiés. Par ailleurs, diverses démarches ont été également entreprises et portées à l'attention des professionnels de santé :

- *une commission d'audition a rédigé un rapport [11] proposant des orientations générales concernant le THM et la ménopause suite à une audition publique qui s'est tenue en avril 2004 (rapport d'orientation Anaes/Afssaps de mai 2004 disponible sur www.anaes.fr ou www.afssaps.sante.fr) ;*
- *un groupe de travail mis en place en mars 2004 par l'Afssaps en accord avec la Direction générale de la santé a étudié les caractéristiques de l'utilisation du THM en France à partir de différentes sources de données françaises. Il a également fourni, à partir d'un travail de modélisation, une estimation du nombre de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires attribuables au THM en France en 2000-2002, au pic de son utilisation (rapport Afssaps / Costagliola [12] de septembre 2005 disponible sur www.afssaps.sante.fr).*

Ces nouveaux éléments justifient ce point d'étape.

Les nouvelles études depuis la mise au point de l'Afssaps diffusée en décembre 2003

Les études sur le THM : méthodologie et niveaux de preuve

Jusqu'à la réalisation des études HERS [13 ; 14] et WHI [1], la connaissance des risques du THM reposait sur des études d'observation (cohortes ou cas/témoins). Ces études montraient, chez les femmes sous THM par rapport aux non-utilisatrices, une diminution importante de la morbi-mortalité cardiovasculaire et ne permettaient pas de conclure sur le risque de cancer.

Les résultats opposés obtenus dans les essais randomisés (HERS et WHI) illustrent l'existence, dans les études d'observation, de facteurs de confusion que les ajustements statistiques sur les caractéristiques des patientes ne sont pas arrivés à neutraliser. La confusion affecte à des degrés divers toutes les études d'observation, alors qu'elle n'intervient pas dans les essais randomisés non biaisés. De ce fait, seuls les essais randomisés permettent d'établir avec un bon niveau de preuve une relation de cause à effet entre un traitement et les effets observés chez les patients qui l'ont reçu.

Les études d'observation ont cependant l'avantage d'être facilement extrapolables aux populations dans lesquelles elles ont été réalisées. En ce qui concerne le THM, les études d'observation les plus récentes ont mieux pris en compte les facteurs de confusion que les études précédentes, mais restent d'un niveau de preuve inférieur à celui des études randomisées.

Il s'agit principalement des résultats complémentaires de l'étude américaine WHI [15 ; 16 ; 17] et des études françaises E3N [18 ; 19] et ESTHER [20 ; 21 ; 22].

Les résultats de l'étude WHI ont été complétés avec l'analyse de l'essai "estrogènes seuls"

Cette seconde étude WHI [15], étude randomisée en double-insu, a inclus 10 739 femmes américaines, âgées de 50 à 79 ans, ménopausées et hystérectomisées qui ont reçu soit 0,625 mg/j d'ECE, soit un placebo. Avec une durée moyenne de suivi de 6,8 ans, les analyses montrent que le traitement par ECE augmente le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de maladies coronariennes, en particulier chez les femmes ménopausées traitées âgées de 50 à 59 ans en début de ménopause [16].

Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de cancer du sein. Une analyse complémentaire de l'étude avec un suivi moyen de 7,1 ans confirme ce résultat [17].

L'étude française E3N permet une analyse du risque de cancer du sein en fonction du type de THM

L'étude E3N est une étude observationnelle menée auprès de femmes françaises ménopausées nées entre 1925 et 1950 n'ayant jamais reçu de THM jusqu'à 1 an avant leur inclusion dans la cohorte.

Une première analyse de l'étude a déjà été publiée [18] et un complément a été présenté lors du 11^e congrès international sur la ménopause à Buenos Aires en octobre 2005 [19]. Cette étude complémentaire précise les premiers résultats, puisqu'un plus grand nombre de femmes a été inclus et la période de suivi a été plus longue. Ainsi, 69 647 femmes ont été incluses et suivies pendant une durée moyenne de 7,7 ans. Les femmes ont été traitées par un THM avec une durée moyenne de traitement de 5,5 ans. Les résultats confirment l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par un THM combiné comprenant un progestatif de synthèse. Cette augmentation semblerait moins marquée avec la dydrogestérone comparativement aux autres progestatifs de synthèse. Par contre, les résultats suggèrent que le risque de cancer du sein ne serait pas augmenté chez les femmes prenant un estrogène (essentiellement par voie transdermique) associé à la progestérone

micronisée, et ce, quelle que soit la durée d'utilisation dans la période étudiée. Par ailleurs, une augmentation du risque est observée avec l'utilisation d'estrogènes seuls.

L'étude ESTHER évalue le risque thrombo-embolique veineux en fonction de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif

L'étude ESTHER est une étude cas-témoin réalisée auprès de femmes françaises âgées de 45 à 70 ans ayant eu un premier épisode d'accident thromboembolique veineux idiopathique.

Une première analyse de l'étude a déjà été publiée [20] et un complément a été présenté lors du 11^e congrès international sur la ménopause à Buenos Aires en octobre 2005 [21]. Dans celui-ci, un nombre de cas plus élevé a été analysé (253 cas appariés à 597 contrôles). Les résultats confirment l'augmentation du risque thromboembolique veineux chez les femmes recevant un THM estroprogestatif avec un estrogène par voie orale. Le risque serait également augmenté chez les femmes utilisant un estrogène par voie transdermique en association avec un dérivé norpregnane. Par contre, les résultats suggèrent que le risque ne serait pas augmenté chez les femmes recevant un estrogène par voie transdermique seul ou en association avec la progestérone micronisée ou avec un dérivé pregnane.

Ce qui est établi en termes de risques²

Actuellement aucune donnée issue d'essais randomisés ne permet de savoir si les risques associés au THM sont influencés ou non par le type d'estrogène (estrogènes conjugués équins, estradiol), ou par le type de progestatif (acétate de médroxyprogestérone, lévonorgestrel, noréthistérone, progestérone, etc.), ou par la voie d'administration de l'estrogène (orale, transdermique), ou enfin par les modalités d'utilisation du progestatif (administration séquentielle ou continue).

² Un tableau comparatif des données de risques publiées depuis 2002 est présenté en annexe.

➔ **Cancer du sein**

Plusieurs facteurs hormonaux modulent le risque de cancer du sein. Ce risque est corrélé à l'imprégnation estrogénique, qui dépend de la durée de la période qui se situe entre la puberté et la ménopause. Le THM prolonge l'imprégnation estrogénique naturelle et place la femme traitée à un niveau de risque supérieur à celui d'une femme de même âge non traitée.

D'après l'essai WHI [1], il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM estroprogestatif. Ce sur-risque de cancer augmente avec la durée du traitement. La WHI rapporte pour la première fois que les tumeurs mammaires ont été diagnostiquées à un stade plus invasif [3]. L'hypothèse d'un retard de diagnostic est évoquée, lié à une hyperdensité mammaire engendrée par la prise de THM.

Sur la base des données actuelles, un THM à base d'estrogènes seuls ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein [15 ; 17].

L'augmentation du risque de cancer du sein liée au THM estroprogestatif pourrait dépendre du type de THM, d'après l'étude observationnelle française E3N. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM associe un estrogène (essentiellement par voie transdermique) à la progestérone micronisée [18 ; 19]. Ce résultat nécessite d'être confirmé par d'autres études.

➔ **Cancer de l'endomètre**

L'absence d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lorsque les estrogènes, connus pour augmenter ce risque, sont associés à un progestatif en continu est retrouvée par l'étude MWS alors que les progestatifs administrés en séquentiel ne supprimeraient pas totalement le risque [1 ; 4 ; 23]. Par ailleurs, dans cette même étude, il a été suggéré que la tibolone, sur une durée moyenne de suivi de 3,4 ans, augmenterait le risque de survenue du cancer de l'endomètre.

➔ **Cancer de l'ovaire**

Quelques données suggèrent que le THM pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire [4], mais ceci nécessiterait d'être confirmé par d'autres études.

➔ **Risque thrombo-embolique veineux**

Le THM augmente le risque thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse, embolie pulmonaire), surtout la première année de traitement, ce qui nécessite de respecter scrupuleusement les contre-indications de prescription. Ce risque augmente avec l'âge. Les antécédents familiaux thrombo-emboliques veineux représentent un facteur de risque à prendre en considération.

Le risque thrombo-embolique veineux lié au THM pourrait dépendre de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif d'après l'étude cas-témoin française ESTHER [20 ; 21 ; 22]. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM est administré par voie transdermique, excepté lorsque les estrogènes sont associés aux dérivés norpregnanes. Ce résultat doit être confirmé par d'autres études. Il ne permet en aucun cas de conclure que la voie transdermique réduirait l'ensemble des autres risques induits par le THM, ni que ce traitement peut être prescrit en cas de risque majoré de maladie thrombo-embolique veineuse.

➔ **Risque cardiovasculaire**

Les études randomisées HERS I et II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) [13 ; 14] avaient montré que le THM, administré par voie orale, ne diminuait pas les risques cardiovasculaires chez les femmes ayant une maladie coronaire.

Les données de WHI [1 ; 5 ; 8] confirment que le THM estroprogestatif ne protège pas du risque d'accident coronaire et entraînerait même une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardiovasculaires. Cette augmentation du risque d'accident ischémique a été observée chez des femmes de plus de 60 ans, traitées par estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone. De même, les résultats des analyses de l'autre étude WHI montrent que le traitement par estrogènes seuls n'exerce pas d'effet protecteur sur la

survenue de maladies coronariennes, en particulier chez les femmes de plus de 60 ans, et augmente le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral [15 ; 16].

Une méta-analyse regroupant 28 essais contrôlés randomisés complets, soit 39 769 sujets, confirme l'augmentation du risque de survenue d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de THM [24]. Le même niveau de risque est retrouvé quelle que soit la nature du THM (estrogènes seuls ou associations estroprogestatives). Cette étude précise que le risque est significativement augmenté seulement pour les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique. Il faut noter que les résultats sont très influencés par le poids de l'étude WHI.

Par ailleurs, l'essai LIFT, destiné à évaluer les effets de la tibolone 1,25 mg dans la réduction des fractures vertébrales chez 4 538 femmes âgées de 60 à 85 ans, ménopausées et ostéoporotiques, a récemment été arrêté, après une durée moyenne de suivi de 2,4 ans. Les résultats, encore non publiés, ont en effet montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral par rapport au placebo.

➔ Troubles cognitifs

Contrairement à ce qui était espéré, il n'y a pas aujourd'hui de données mettant en évidence un effet protecteur du THM sur les troubles cognitifs. Le THM pourrait même accroître le risque de démence (chez des femmes de plus de 65 ans) [6].

Cette nouvelle analyse des données de risques reste en accord avec les conclusions déjà formulées en mai 2004 dans le rapport de l'audition publique Anaes/Afssaps [11]. En résumé...

- Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM estroprogestatif. Ce sur-risque de cancer augmente avec la durée du traitement. Aucune différence n'est démontrée en fonction de la voie d'administration (orale, extra-digestive), ni en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu). Des données

(E3N) suggèrent que le sur-risque de cancer du sein lié au traitement estroprogestatif pourrait varier en fonction du type de progestatif mais ces données nécessitent d'être confirmées.

- Le THM, estroprogestatif ou par estrogènes seuls, n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne et vis-à-vis du risque cérébrovasculaire, que les femmes aient ou non des antécédents cardio ou cérébro-vasculaires. Il existe une augmentation du risque coronarien et cérébrovasculaire sous traitement estroprogestatif, sans que l'on observe de variation notable en fonction de la durée de traitement. Néanmoins, l'augmentation du risque coronarien a été observée chez des femmes de plus de 60 ans traitées par l'association estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone.
- Il existe une élévation du risque de maladie veineuse thromboembolique sous THM estroprogestatif. Ce risque ne semble pas exister avec les estrogènes administrés par voie transdermique mais ces données nécessitent d'être confirmées.

Ce qui est établi en termes d'efficacité

➔ Troubles du climatère

L'efficacité du THM dans le traitement des troubles du climatère, notamment sur les symptômes vasomoteurs, a été largement démontrée.

➔ Prévention de l'ostéoporose

Effet sur la densité osseuse

La perte osseuse, qui est associée à un risque fracturaire, est rapide la première année de ménopause. Le THM permet de prévenir cette perte osseuse et l'effet est dose-dépendant. A l'arrêt du THM, la perte osseuse reprend au rythme physiologique.

Effet sur les fractures

Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale (en l'absence de mesure de la densité minérale osseuse -DMO-). Le

bénéfice anti-fracturaire (en termes de risque relatif) est identique quel que soit le risque fracturaire initial.

Dans l'étude WHI [2], le pourcentage de fractures observées au terme de 5 années de traitement est de 8,6 % chez les femmes ayant reçu un THM, versus 11,1 % chez les femmes non traitées.

La durée pendant laquelle le risque fracturaire est réduit après l'arrêt du traitement n'est pas connue mais il semble qu'elle ne soit pas supérieure à quelques années.

Il n'est pas établi non plus qu'un THM administré en début de ménopause prévienne les fractures à distance de l'arrêt du traitement.

Enfin, il n'y a pas ou peu de données d'efficacité sur la prévention des fractures en cas de ménopause précoce, de DMO basse, ainsi que chez les femmes ayant des antécédents de fractures vertébrales.

➔ **Cancer colo-rectal**

La WHI portant sur le traitement ECE + MPA [1] rapporte une diminution du risque de cancer colo-rectal ; cet éventuel effet protecteur du THM sur la survenue d'un cancer colo-rectal n'est pas encore suffisamment documenté, notamment sur la durée de cette protection.

Quel est le rapport bénéfice/risque du THM en fonction des indications ?

➔ **Dans le traitement des troubles climatiques**

Le rapport bénéfice/risque du THM est favorable lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie. Le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. En effet, dans l'étude WHI, le suivi du groupe traité par estroprogestatif a été arrêté prématurément au terme de 5 années de traitement et celui du groupe traité par estrogènes seuls au bout de 6,8 ans, le rapport bénéfice/risque ayant été jugé défavorable par rapport au groupe placebo.

➔ **Dans le traitement de l'ostéoporose [25]**

Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles.

L'administration d'un THM pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures :

- lorsque la patiente présente des troubles du climatère qu'elle perçoit comme altérant sa qualité de vie (cf. ci-dessus) ;
- lorsque la patiente présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Chez les femmes ménopausées en bonne santé sans trouble du climatère et sans facteur de risque d'ostéoporose, la prescription de THM n'est pas recommandée.

En pratique, quelle est la conduite à tenir ?

Les recommandations sont identiques à celles précédemment émises en décembre 2003.

- A l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, de même que les résultats des études récentes qui suggèrent que le risque pourrait varier selon les produits.
- De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.
- Quelle que soit l'indication, il est rappelé que :
 - avant d'initier ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pra-

tiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels. Le THM est contre-indiqué en cas de cancer du sein connu ou suspecté, ou d'autres tumeurs estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par ex. cancer de l'endomètre) ;

- l'utilisation d'un THM chez des patientes présentant des antécédents d'accident thrombo-embolique veineux ou un état thrombotique connu nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Le THM est contre-indiqué en cas d'accident thrombo-embolique veineux en évolution, ou d'antécédents thrombo-emboliques veineux récidivants ;
- le THM est également contre-indiqué dans les situations suivantes : hémorragie génitale sans diagnostic établi, accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution, affection hépatique aiguë ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques, hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

Pour aider à la prise en charge et à l'information des patientes, l'Afssaps met à disposition sur son site internet (www.afssaps.sante.fr) deux documents d'information destinés aux patientes sous forme de questions/réponses et de messages-clé.

Bibliographie

- 1- *Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. JAMA 2002 ; 288 : 321-333*
- 2- *Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. Cauley J. et al, JAMA 2003, 290 (13) : 1729-1738*
- 3- *Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women (WHI). Chlebowski RT et al, JAMA 2003, 289 (24) : 3243-3253*
- 4- *Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures : the Women's Health Initiative randomized trial. Anderson G.L et al, JAMA 2003, 290 (13) : 1739 – 1748*
- 5- *Estrogen plus Progestin and Risk of Coronary Heart Disease. Manson E.J et al, N Engl J Med 2003, 349 : 523-534*
- 6- *Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women : The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). Shumaker SA et al, JAMA 2003, 289 (20) : 2651-2662*
- 7- *Effects of Estrogen Plus Progestin on Health-Related Quality of Life. Hays J et al, N Engl J Med 2003, 348 : 1839-1854*
- 8- *Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. JAMA. 2003 May 28 ; 289(20) : 2673-84*
- 9- *Relationship between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. Li CI et al, JAMA 2003, 289 (24) : 3254-3263*
- 10- *Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study (MWS). Lancet 2003, 362 : 419-427*

- 11- *Rapport d'orientation Anaes/Afssaps - Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 11 mai 2004*
- 12- *Rapport Afssaps / Costagliola - Traitement hormonal substitutif de la ménopause : Caractéristiques de l'utilisation en France – Effets sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France – Propositions d'études complémentaires. Septembre 2005*
- 13- *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women (HERS I) : Hulley S. et al., JAMA, 1998, 280 : 605-613*
- 14- *Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). Hulley S. et al., JAMA, 2002, 288 : 58-66*
- 15- *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. JAMA. 2004 Apr 14 ; 291(14) : 1701-12*
- 16- *Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Arch Intern Med. 2006 Feb 13 ; 166(3) : 357-65*
- 17- *Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. JAMA. 2006 Apr 12 ; 295(14) : 1647-57*
- 18- *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Int J Cancer. 2005 Apr 10 ; 114(3) : 448-54*
- 19- *HRT and Breast cancer. F. Clavel-Chapelon, A.Fournier. Etude présentée lors du 11e congrès international sur la ménopause à Buenos Aires - Octobre 2005*

-
- 20- *Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Lancet. 2003 Aug 9 ; 362(9382) : 428-32*
 - 21- *Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the progestogens. The ESTHER study. M Canonico, E Oger, G Plu-Bureau, PY Scarabin on behalf on the EStrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) study group. Etude présentée lors du 11e congrès international sur la ménopause à Buenos Aires - Octobre 2005*
 - 22- *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Straczek C, Oger E, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY, Circulation. 2005 ; 112(22) ; Nov 29 : 3495-500*
 - 23- *Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Million Women Study Collaborators. The Lancet. 2005 April 30 ; 365 : 1543-51*
 - 24- *Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. Bath PM, Gray LJ. BMJ. 2005 Feb 12 ; 330(7487) : 342*
 - 25- *Recommandations de bonne pratique – Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Afssaps. Actualisation 2006*

Annexe : tableau comparatif des données publiées en 2002, 2003 et 2004-2005-2006 / Nombre d'événements observés dans le groupe THM versus le groupe contrôle.

Ostéoporose

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
WHI-2002 (ECE + MPA) [1] Nombre de fractures de hanche : 44 versus 62 ; RR : 0,66 (0,45-0,98)	WHI-2003 (ECE + MPA) [2] - Nombre de fractures de hanche : 52 versus 73 ; RR : 0,67 (0,47-0,96) - DMO à 3 ans au niveau de la hanche : +3,7% versus +0,14% (p<0,001)	WHI-2004 (ECE seuls) [15] Nombre de fractures de hanche : 38 versus 64 ; RR : 0,61 (0,41-0,91)

Cancer de l'endomètre

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
WHI-2002 (ECE + MPA) [1] 22 versus 25 ; RR : 0,83 (0,47-1,47)	WHI-2003 (ECE + MPA) [4] 27 versus 31 ; RR : 0,81 (0,48-1,36) - NS	
Études observationnelles		
		Million Women Study-2005 [23] - traitement estroprogestatif continu – RR : 0,71 (0,56-0,90) - traitement estroprogestatif séquentiel – RR : 1,05 (0,91-1,22) - traitement oestrogènes seuls – RR : 1,45 (1,02-2,06) - tibolone – RR : 1,79 (1,43-2,25)

Cancer de l'ovaire

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
	WHI-2003 (ECE + MPA) [4] 20 versus 12 ; RR : 1,58 (0,77-3,24) - NS	

Cancer du sein

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
<p>WHI -2002 (ECE + MPA) [1]</p> <p>Invasif : 166 versus 124 ; RR : 1,26 (1,00-1,59)</p> <p>Cas supplémentaires : - pour 5 ans de traitement : 6/1 000 femmes - pour 7 ans de traitement : 18/1 000 femmes</p>	<p>WHI-2003 (ECE + MPA) [3]</p> <p>- Invasif : 199 versus 150 ; RR : 1,24 (1,01-1,54)</p> <p>- <i>In situ</i> : 47 versus 37 ; RR : 1,18 (0,77-1,82) - <i>NS</i></p> <p>- histologie et grade similaires</p> <p>- tumeurs plus grandes sous THM : 1,7 ± 1,1 cm versus 1,5 ± 0,9 (p=0,04)</p> <p>- tumeurs plus souvent régionales/métastatisées : 25,4% versus 16,0% (p=0,04)</p> <p>- envahissement ganglionnaire plus fréquent : 25,9% versus 15,8% (p=0,03)</p>	<p>WHI-2004 (ECE seuls) - durée de suivi : 6,8 ans [15]</p> <p>- Invasif : 94 versus 124 ; RR : 0,77 (0,59-1,01)</p> <p>WHI-2006 (ECE seuls) - durée de suivi 7,1 ans [17]</p> <p>- Invasif : 104 versus 133 ; RR : 0,80 (0,62-1,04)</p>
Études observationnelles		
	<p>Étude cas-témoin [9]</p> <p>Cancer lobulaire : 29,6% versus 16,4% ; RR : 2,7 (1,7-4,3) (traitement E+P)</p> <p>Million Women Study [10]</p> <p>- cas supplémentaires pour 5 ans de traitement : 6/1 000 femmes</p> <p>- cas supplémentaires pour 10 ans de traitement : 19/1 000 femmes</p> <p>- <u>Mortalité globale par cancer du sein</u> : 0,07% (femmes traitées) versus 0,06% (femmes non traitées) ; RR : 1,22 (1,00-1,48)</p>	<p>Étude de cohorte E3N - 2004 [18]</p> <p>- quel que soit le THM - RR : 1,2 (1,1-1,4)</p> <p>- traitement estrogènes seuls - RR : 1,1 (0,8-1,6)</p> <p>- estrogènes transdermiques + progestérone micronisée – RR : 0,9 (0,7-1,2)</p> <p>- estrogènes + progestatifs synthétiques - RR : 1,4 (1,2-1,7)</p> <p>Étude de cohorte E3N - 2005 [19]</p> <p>- quel que soit le THM - RR : 1,4 (1,2-1,6)</p> <p>- traitement estrogènes seuls – RR : 1,4 (1,0-1,8)</p> <p>- estrogènes + progestérone micronisée – RR : 1,0 (0,8-1,3)</p> <p>- estrogènes + dydrogestérone – RR : 1,3 (1,1-1,7)</p> <p>- estrogènes + progestatifs synthétiques – RR : 1,8 (1,6-2,0)</p>

Maladie coronaire (mort et infarctus du myocarde non fatal)

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
<p>WHI-2002 (ECE + MPA) [1] 164 versus 122 ; RR : 1,29 (1,02-1,63)</p>	<p>WHI-2003 (ECE + MPA) [5] 188 versus 147 ; RR : 1,24 (1,00-1,54) Cas supplémentaires : 6/10 000 femmes-années</p>	<p>WHI-2004 (ECE seuls) [15] - 177 versus 199 ; RR : 0,91 (0,75-1,12)</p> <p>WHI-2006 (ECE seuls) [16] - femmes âgées de 50 à 59 ans : 21 versus 34 ; RR : 0,63 (0,36-1,08) - femmes âgées de 60 à 69 ans : 96 versus 106 ; RR : 0,94 (0,71-1,24) - femmes âgées de 70 à 79 ans : 84 versus 77 ; RR : 1,11 (0,82-1,52)</p>

Accident vasculaire cérébral (fatal et non fatal)

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
<p>WHI-2002 (ECE + MPA) [1] 127 versus 85 ; RR = 1,41 (1,07-1,85)</p>	<p>WHI-2003 (ECE + MPA) [8] 151 versus 107 ; RR = 1,31 (1,02-1,68) - ischémique : 125 versus 81 ; RR = 1,44 (1,09-1,90) - hémorragique : 18 versus 20 ; RR = 0,82 (0,43-1,56)</p>	<p>WHI-2004 (ECE seuls) [15] - 158 versus 118 ; RR : 1,39 (1,10-1,77)</p> <p>Méta-analyse-2005 [24] - AVC - RR : 1,29 (1,13-1,47) - AVC ischémiques – RR : 1,29 (1,06-1,56) - AVC hémorragiques – RR : 1,07 (0,65-1,75) - AVC ischémiques transitoires : RR : 1,02 (0,78-1,34)</p> <p>LIFT – 2005 (étude non publiée) - tibolone : AVC - RR : 2,59 (p=0,01)</p>

Démence

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
	<p>WHI-2003 (ECE + MPA) [6] 40 (dont 20 Alzheimer) versus 21 (dont 12 Alzheimer) ; RR : 2,05 (1,21-3,48)</p>	

Accident thrombo-embolique veineux

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
WHI-2002 (ECE + MPA) [1] RR : 2,11 (1,58-2,82)		WHI-2004 (ECE seuls) [15] 101 versus 78 ; RR : 1,33 (0,99-1,79)
Études observationnelles		
	<p>Étude cas-témoin ESTHER - 2003 [20] Estrogènes oraux : RR = 3,5 (1,8-6,8) Estrogènes transdermiques : RR : 0,9 (0,5-1,6)</p>	<p>Étude cas-témoin ESTHER - 2005 [21] - traitement estroprogestatif - estrogènes par voie orale : RR = 4,6 (2,6-8,0) - traitement oestroprogestatif - estrogènes par voie transdermique : • progestérone micronisée : RR = 0,6 (0,3-1,2) • dérivés pregnane : RR = 1,0 (0,6-1,8) • dérivés norpregnane : RR = 3,2 (1,7-5,9) - traitement estrogènes transdermiques seuls : RR = 0,9 (0,4-2,0)</p> <p>Étude cas-témoin ESTHER - 2005 [22] Chez les femmes à haut risque de thrombose veineuse (mutation du facteur V de Leiden ou mutation G20210A du facteur II) : - estrogènes par voie orale : RR = 25.5 (6.9-95.0) - estrogènes par voie transdermique : RR = 4.4 (2.0-9.9)</p>

Qualité de vie (échelle non spécifique RAND 36)

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
	<p>WHI-2003 (ECE + MPA) [7] Pas d'effet global cliniquement significatif chez les femmes asymptomatiques Amélioration modeste pour 3 items sur 13 : activité physique, douleur et qualité du sommeil (statistiquement significatif à un an mais non à 3 ans)</p>	

Cette mise au point a été élaborée par un groupe d'experts présidé
par le Professeur Charles Caulin et composé de :

Mme A. Alperovitch, M. P. Amarenco, M. J. Bonneterre, Mme M. Canonico, M. P. Cartier,
Mme S. Christin-Maître, Mme F. Clavel-Chapelon, Mme J. Conard, Mme C. Cormier, Mme C. Cornu,
Mme D. Costagliola, M. F. De Bels, Mme S. Fegueux, Mme A. Fournier, Mme A. Fourier-Reglat,
Mme A. Gompel, Mme F. Kuttenn, Mme G. Plu-Bureau, Mme C. Rey-Quinio, Mme V. Ringa, M. C. Roux,
M. H. Rozenbaum, M. P-Y. Scarabin, Mme P. This, Mme M-L Veyries.

La coordination scientifique et rédactionnelle a été réalisée par Mme A. Castot,
Mme A. Rouleau-Quenette et Mme A. Tricotel.

Elle a été examinée et validée par les Commissions d'Autorisation de Mise sur le Marché des 11 mai
et 1^{er} juin 2006, présidées par le Pr Daniel Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet de l' Afssaps :

www.afssaps.sante.fr