



Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

RAPPORT D'ORIENTATION
11 Mai 2004

AUDITION PUBLIQUE

**LES TRAITEMENTS HORMONAUX
SUBSTITUTIFS (THS) DE LA MÉNOPAUSE**

RAPPORT D'ORIENTATION

Ce rapport a été réalisé à la demande du Directeur général de la santé. L'ensemble du travail a été organisé et coordonné par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), avec la collaboration de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Le rapport a été rédigé par une commission d'audition au terme d'une audition publique qui s'est tenue le 27 avril 2004 à la Faculté de médecine Xavier-Bichat à Paris. Il a été finalisé et validé par les membres de la commission le 11 mai 2004. Il vise à :

- proposer des orientations générales concernant le THS et la ménopause et les modalités d'information des femmes et des professionnels ;
- produire des conclusions et recommandations à l'usage des professionnels ;
- formuler des messages clés à destination des femmes.

Le programme de l'audition publique est reproduit en *annexe 1*. La méthode de travail est décrite en détails en introduction du chapitre « Argumentaire ». L'ensemble de ce travail a été financé par l'Anaes et l'Afssaps.

L'Anaes et l'Afssaps remercient toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce rapport, et en particulier les membres de la commission d'audition et sa présidente.

Comité d'organisation

D^r Annick ALPEROVITCH : épidémiologiste, PARIS
D^r Anne CASTOT : Afssaps, SAINT-DENIS
D^r Frédéric DE BELS : Anaes, SAINT-DENIS
D^r Patrice DOSQUET : Anaes, SAINT-DENIS
D^r Jeanne ETIEMBLE : Inserm, PARIS
M. Cédric PAINDAVOINE : Anaes, SAINT-DENIS
D^r Catherine REY-QUINIO : Afssaps, SAINT-DENIS

Commission d'audition

D^r Annick ALPEROVITCH, présidente : épidémiologiste, PARIS

M^{me} Annie BACHELOT : psychologue, LE KREMLIN-BICÊTRE
M^{me} Nicole BALMAIN : Union féminine civique et sociale, PARIS
P^r Joël BELMIN : gériatre-interniste, IVRY

P^r Michel BOURGEOIS : médecin généraliste-gériatre, MARSEILLE
D^r Denise CARO : médecin, journaliste, ISSY-LES-MOULINEAUX
D^r Marina CARRERE D'ENCAUSSE : médecin, journaliste, BOULOGNE-BILLANCOURT
D^r Frédéric DE BELS : Anaes, SAINT-DENIS

D^r Sophie DUBOURDIEU : gynécologue, endocrinologue, NANTES
D^r Marie-José GOGUILLOT : gynécologue médical, DIJON
D^r Catherine HELMER : épidémiologiste, BORDEAUX
P^r Jacques LANSAC : gynéco-obstétricien, TOURS
P^r Annette LECLERC : épidémiologiste, SAINT-MAURICE
D^r Anne LESUR : sénologue, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY
P^r Yves MAUGARS : rhumatologue, NANTES

P^r Hélène SANCHO-GARNIER : épidémiologiste, MONTPELLIER
P^r Jean-Baptiste SAUTRON : médecin généraliste, BAGNOLS-EN-FORÊT
D^r Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ : rhumatologue, épidémiologiste, LYON
D^r Michel SETBON : sociologue, AIX-EN-PROVENCE
P^r Alain SIMON : cardiologue, professeur de thérapeutique, PARIS
P^r Dominique THOUVENIN : professeur de droit, PARIS

Orateurs

D^r Claudine BERR : épidémiologiste, MONTPELLIER
D^r Véronique BOUVIER : épidémiologiste, CAEN
Dr Françoise CLAVEL : épidémiologiste, VILLEJUIF
D^r Dominique COSTAGLIOLA : épidémiologiste, PARIS
P^r Marie-Christine DE VERNEJOUL : rhumatologue, PARIS
D^r Philippe EDELMAN : gynécologue médical, PARIS
P^r Stephen EVANS : épidémiologiste, LONDRES
P^r Anne GOMPEL : gynécologue, endocrinologue, PARIS
P^r Christian JACQUOT : professeur de pharmacologie, PARIS
P^r Frédérique KUTTENN : endocrinologue, PARIS
P^r Anne LAUDE : professeur de droit, MALAKOFF
P^r Christian MARCELLI : rhumatologue, CAEN
P^r Emmanuel OGER : professeur de thérapeutique, BREST
P^r Claude RIBOT : endocrinologue, TOULOUSE
D^r Virginie RINGA : épidémiologiste, VILLEJUIF
P^r Christian ROUX : rhumatologue, PARIS
D^r Henri ROZENBAUM : gynécologue médical, PARIS
P^r Serge ROZENBERG : gynéco-obstétricien, BRUXELLES
D^r Pierre-Yves SCARABIN : épidémiologiste, VILLEJUIF
D^r Brigitte SERADOUR : radiologue, MARSEILLE
D^r Pascale THIS : gynécologue, endocrinologue, PARIS

Modérateurs

P^r Philippe BOUCHARD : endocrinologue, PARIS
P^r Alain CASTAIGNE : cardiologue et épidémiologiste, CRETEIL
P^r Charles CAULIN : professeur de thérapeutique, PARIS
D^r Catherine CORMIER : rhumatologue, PARIS
D^r Daniel DELANOE : médecin-anthropologue, PARIS
P^r Jacques MASSOL : professeur de thérapeutique, BESANÇON

Recherche bibliographique

D^r Rabia BAZI : Anaes, SAINT-DENIS
D^r Marie GEORGET : Anaes, SAINT-DENIS
M^{lle} Maud LEFEVRE : Anaes, SAINT-DENIS
M^{lle} Julie MOKHBI : Anaes, SAINT-DENIS

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	6
ORIENTATIONS GÉNÉRALES	8
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	14
DOUZE MESSAGES CLÉS À DESTINATION DES FEMMES	23
ARGUMENTAIRE	25
I. INTRODUCTION.....	25
I.1. Contexte de la saisine	25
I.2. Objectifs et cibles.....	26
I.3. Méthodologie	26
I.3.1. Déroulement de l'audition publique.....	26
I.3.2. Stratégie de recherche documentaire.....	27
I.4. Niveau de preuve et gradation des recommandations	27
II. EFFETS SUR LES TROUBLES DU CLIMATÈRE ET QUALITÉ DE VIE.....	28
II.1. Définition du périmètre des troubles du climatère, nombre de femmes affectées et traitées.....	28
II.2. Quels sont les effets des THS sur les troubles du climatère ?.....	29
III. EFFETS SUR LA SURVENUE DE CANCERS	32
III.1. Cancer du sein	32
III.2. Cancer de l'endomètre	39
III.3. Cancer des ovaires.....	40
III.4. Cancer colorectal	41
IV. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES	42
IV.1. Les femmes incluses dans les études réalisées aux États-Unis sont-elles comparables aux femmes françaises pour les facteurs de risque cardio-vasculaire ?.....	42
IV.2. Le risque coronarien est-il modifié par le THS ?	44
IV.3. Le risque d'accident vasculaire cérébral est-il modifié par le THS ?.....	45
IV.4. Le risque de maladie veineuse thrombo-embolique est-il modifié par le THS ?.....	46
IV.5. Le risque de démence est-il modifié par le THS ?	47
IV.6. La mortalité cardio-vasculaire est-elle modifiée par le THS ?	48
IV.7. Par quels mécanismes physiopathologiques le THS modifie-t-il le risque cardio-vasculaire ?.....	48
IV.8. Le risque cardio-vasculaire lié au THS est-il influencé par le type de traitement ?.....	48

IV.9. Quel suivi et quelle surveillance ?.....	49
V. EFFETS DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE ET DES FRACTURES	50
V.1. Comment définir une femme ménopausée à risque fracturaire élevé ?	51
V.2. Existe-t-il un intérêt en termes de protection osseuse à donner un THS à une femme ménopausée sans facteur de risque fracturaire, ni trouble du climatère ? Quelles alternatives ?.	53
V.3. Existe-t-il un intérêt à donner un THS à une femme ménopausée ostéopénique ? Effets rémanents des traitements ?	55
V.4. Existe-t-il un intérêt en termes de protection osseuse à donner un THS à une femme ménopausée ostéoporotique avec ou sans fracture ?.....	61
VI. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES.....	62
ANNEXES	65
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70

ORIENTATIONS GÉNÉRALES

▪ **Validité des études étrangères et manque d'études françaises.**

Des résultats sur les risques liés aux THS dans des populations de femmes ménopausées américaines et anglaises ont été publiés ces deux dernières années, qui remettent en question le rapport bénéfices/risques de ces produits. Aucun argument ne permet d'écarter que des effets similaires puissent être observés avec les produits et formes d'administration utilisés en France et sur la population de femmes françaises. La commission a donc tenu compte de ces études dans son analyse. Elle constate cependant un déficit d'études portant sur les effets à moyen et long termes des produits utilisés en France et sur des échantillons de femmes françaises ou européennes. Elle encourage les autorités sanitaires à pallier cette déficience, au besoin en mettant à contribution les firmes pharmaceutiques qui commercialisent ces médicaments.

Trois aspects devraient faire l'objet de travaux (en fonction de la faisabilité des études) :

- l'éventuelle meilleure sécurité d'emploi de la voie d'administration extradigestive, notamment vis-à-vis du risque cardio-vasculaire ;
- l'éventuelle meilleure sécurité d'emploi de certains types de progestatifs, par exemple de la progestérone naturelle vis-à-vis du cancer du sein ;
- le bénéfice à long terme des THS en termes de préservation du capital osseux et de diminution de l'incidence des fractures, comparé à celui des alternatives thérapeutiques

Par ailleurs, certaines études observationnelles, notamment l'étude « E3N » et l'étude « 3 Cités », apparaissent susceptibles d'apporter des informations de qualité. Il serait judicieux de fournir aux responsables de ces études les ressources humaines et financières permettant d'exploiter les données recueillies de manière plus approfondie. Ceci concerne à la fois les risques cancéreux, fracturaire et cardio-vasculaire.

▪ **Nombres d'utilisatrices et de THS prescrits**

Compte tenu de la difficulté à disposer d'éléments permettant d'estimer la population cible tant en termes de taille que d'indications, la commission s'étonne de l'absence apparente d'études ayant envisagé ces aspects. Afin de définir l'intérêt de santé publique de ces médicaments et leur impact attendu, elle engage les autorités sanitaires à demander ou promouvoir des études médico-économiques sur le sujet. Le groupe *ad hoc* « Études THS » réuni actuellement par l'Afssaps pourrait y contribuer. Une estimation des différents effets des THS est néanmoins fournie en fin de chapitre « Orientations ».

▪ **Analyse des bénéfices et des risques**

Au regard des éléments dont la commission a pu disposer, l'analyse des bénéfices et des risques paraît globalement concordante avec les évaluations et les recommandations réalisées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (Ema), l'Afssaps et l'Académie de médecine. Les principales

conclusions et recommandations de la commission figurent dans le chapitre correspondant. Quelques remarques semblent cependant utiles.

* **Concernant les troubles du climatère**, ce qu'ils recouvrent est de géométrie variable et inclut parfois des symptômes dont le lien avec la ménopause n'est parfois pas clairement établi.

La notion de « sévérité » mentionnée dans les recommandations de l'Afssaps est par ailleurs mal définie. La commission suggère de considérer qu'en pratique, cette indication correspond aux troubles du climatère suffisamment gênants, ou perçus comme tels, et qui amènent une femme à demander un traitement médicamenteux et à accepter sa prescription suite à l'information et à la discussion du rapport bénéfices/risques avec son médecin traitant.

Enfin, la « dose minimum efficace et pour la durée la plus courte possible » est à adapter selon l'usage en fonction de l'efficacité du traitement sur les troubles du climatère, des effets indésirables (signes d'hyperœstrogénie) et de la réapparition des troubles lors de fenêtrage thérapeutique.

* Le périmètre de l'indication correspondant à la mention « **risque fracturaire élevé** » est à parfaire en pratique. En effet, en pratique, ce risque est généralement défini à partir de la DMO (T score < -2,5) (en combinaison parfois avec les marqueurs du remodelage osseux), de facteurs de risque dits « cliniques » (dont l'existence d'une première fracture) et de facteurs de risque de chute. Or, les indications de l'ostéodensitométrie définies antérieurement par l'Anaes et les facteurs de risque fracturaire précisés par l'Afssaps¹ ne se chevauchent que partiellement. Ces indications et les facteurs de risque « cliniques » ou de chute devraient donc être combinés pour l'estimation du risque fracturaire. La place de la DMO et les seuils d'intervention peuvent être précisés (cf. chapitre recommandations).

Au regard des éléments dont elle a disposé et qu'elle a pu analyser et faute de pouvoir en préciser l'impact en santé publique (manque d'études épidémiologiques et médico-économiques sur le sujet) la commission suggère, dans l'attente de ces études, que :

- à la ménopause, chez une femme qui ne présente pas de facteur de risque fracturaire ou indiquant une ostéodensitométrie (Anaes, 2001), il ne peut être recommandé de réaliser une ostéodensitométrie de manière systématique pour aider à la décision de prescription d'un THS. En effet l'incidence des fractures entre 50 et 60 ans et le risque de fracture à 10 ans dans cette catégorie d'âge sont faibles (notamment pour les fractures du col : 2,3 % de risque de fracture du col à 10 ans pour les femmes de 60 ans) ;
- il n'est pas recommandé de réaliser une ostéodensitométrie de contrôle chez une femme ménopausée chez laquelle le THS est indiqué, prescrit à dose efficace et bien suivi (Anaes, 2001).

* **Lorsque le seul objectif est la prévention de l'ostéoporose et du risque fracturaire** (en cas de risque fracturaire élevé et en l'absence donc de troubles du climatère), le choix de la molécule à prescrire en 1^{re} intention ou en 2^{de} intention a été évalué en termes de sécurité sanitaire par l'Afssaps en décembre 2003. Il s'agissait en fait de comparer :

- un traitement, le THS, dont le bénéfice en termes d'épargne fracturaire est démontré pour des femmes de 50 à 60 ans mais qui possède des effets

¹ Recommandations à venir sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique

indésirables remettant en cause son indication lorsque le seul objectif est la prévention de l'ostéoporose ou du risque fracturaire ;

- des traitements, notamment les biphosphonates et le raloxifène, dont les bénéfices en termes d'épargne fracturaire chez les femmes ménopausées n'est démontré que chez des femmes âgées et ostéoporotiques (T score < -2,5), mais sans effets indésirables majeurs, tout au moins avec le recul actuel (5 à 10 ans).

En termes de rapport bénéfices/risques, la commission ne peut s'appuyer sur aucun argument particulier supplémentaire qui permettrait d'arbitrer dans un sens ou dans un autre de la place en 1^{re} ou en 2^{de} intention et adopte donc une attitude conservatrice par rapport aux recommandations actuelles de l'Afssaps et de l'Emea. La commission note cependant que les alternatives thérapeutiques ne sont pas remboursées par l'assurance maladie en l'absence de fracture et qu'il serait pertinent d'en envisager le remboursement.

▪ **Surveillance**

La surveillance des risques cancéreux et cardio-vasculaire liés au THS doit s'inscrire dans la perspective plus large de la surveillance de ces risques au niveau individuel et au niveau de la population. La nécessité de cette surveillance pourrait justifier la mise en place d'un observatoire sur les THS.

En cas de prescription ou de renouvellement d'un THS, il n'est recommandé aucune surveillance particulière autre que le bilan cardio-vasculaire d'usage (dont un interrogatoire pour vérifier l'absence d'évènements cardio-vasculaires [AIT, angor, etc.]) et la palpation des seins. Les femmes doivent être incitées à participer régulièrement au dépistage organisé du cancer du sein par mammographie, notamment dès le début du traitement.

Sous traitement œstroprogestatif, 5 à 25 % des femmes ont des seins denses, ce qui peut rendre difficile l'interprétation de la mammographie. Ces difficultés d'interprétation de la mammographie sont propres aux seins denses et non au THS, l'hyperdensité pouvant être indépendante du THS. Ceci amène à réfléchir à des stratégies qui permettraient d'augmenter la sensibilité des méthodes de diagnostic du cancer du sein en cas d'hyperdensité (échographie complémentaire, réduction de l'intervalle entre 2 mammographies, etc.). Aucune stratégie n'a encore été évaluée. Dans ce cadre, il serait judicieux de réaliser une étude médico-économique évaluant les différentes opportunités relativement au dépistage organisé actuel.

▪ **Information**

Conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la femme qui consulte un médecin pour un THS a le droit d'être informée² : sur son état de santé, sur le traitement proposé, son utilité, ses conséquences, les risques fréquents et graves normalement prévisibles qu'il comporte. Ce droit qui lui est reconnu implique pour le professionnel de santé de lui fournir cette information³.

² Article L 1111-2 alinéa 1 du Code de la santé publique.

³ Article L 1111-2 alinéa 2 du Code de la santé publique.

Le fait que la personne prenne elle-même la décision concernant sa santé, après discussion avec le professionnel de santé⁴, ne signifie pas qu'il y aurait un transfert de responsabilité du médecin à la patiente ; de la même façon, le fait de l'informer sur les risques potentiels n'a pas pour conséquence qu'au prétexte qu'elle en aurait pris connaissance, toute responsabilité du médecin serait de ce fait même exclue.

De plus, dans le cas du THS où de nouveaux risques seraient identifiés, chaque femme concernée doit en être informée⁵ (y compris *a posteriori*).

Aussi, afin de garantir l'effectivité de ce droit, est-il indispensable que les professionnels soient correctement informés de l'état des connaissances ainsi que des stratégies admises en matière de prise en charge du THS de la ménopause. Dans ce contexte, il faut distinguer les connaissances que doivent avoir les professionnels de santé et les stratégies adéquates pour les leur faire connaître des modalités d'information des femmes ménopausées directement concernées par ce traitement.

* **Les connaissances à transmettre aux professionnels.** Ce sont celles qui sont portées dans ce document, tant en termes de conclusions sur la littérature que de recommandations. La commission estime nécessaire que la diffusion la plus large possible de ces différentes recommandations soit assurée. Le courrier déjà adressé par l'AFSSAPS à l'ensemble des praticiens intéressés pourrait ainsi être doublé :

- d'une lettre diffusée par le conseil de l'ordre des médecins et d'un ré-investissement par le biais de la formation continue ;
- de l'établissement de référentiels concernant le THS par les associations professionnelles ;
- ou d'une campagne d'information à destination des professionnels menée par le Fonds de promotion de l'information médicale et médico-économique (Fopim) ;
- de la mise à jour de l'ensemble des monographies du dictionnaire Vidal® sur ces risques (les monographies sont en effet hétérogènes, certaines d'entre elles ne mentionnent pas les risques même les plus anciennement connus) ;
- d'utiliser au besoin la visite médicale des laboratoires.

Dans l'information destinée aux professionnels, il sera pertinent d'attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité de communiquer, si cela n'a pas déjà été fait, une information objective :

- non seulement aux femmes ayant besoin de débiter un THS, à celles en utilisant actuellement, ou à celles l'ayant arrêté et désirant le reprendre ;
- mais aussi aux femmes ayant arrêté un THS depuis moins de 5 ans et qu'ils continuent à suivre.

* **Information à donner aux femmes ménopausées.** Douze messages clés ont été définis par la commission et figurent dans le chapitre correspondant.

Pour une femme traitée par THS, il s'agit essentiellement de compléter individuellement ses connaissances sur le sujet et d'évaluer avec elle ses bénéfices et risques personnels. Cette information ne nécessite *a priori* pas de démarche

⁴ Article L 1111-4 du Code de la santé publique.

⁵ Article L 1111-2 alinéa 1 du Code de la santé publique et art. L 1413- 13 du Code de la santé publique.
EMEA

particulière puisqu'elle peut être réalisée lors de la consultation d'initiation ou de renouvellement de la prescription.

Pour les femmes ayant arrêté un THS, il s'agit :

- de s'enquérir des inquiétudes des femmes sur le sujet ;
- de les informer sur les bénéfices qu'elles en ont tirés et sur les risques qu'elles ont encourus ;
- de répondre à leurs interrogations ;
- de les prévenir de la persistance éventuelle d'un sur-risque de cancer du sein pour les arrêts datant de moins de 5 ans ;
- de les prévenir des risques éventuels concernant la consommation des phyto-œstrogènes et dérivés du soja.

Il ne paraît pas utile à la commission, compte tenu de la couverture médiatique et du niveau de risque, de chercher à contacter activement les femmes ayant été traitées par THS. Il paraît par contre judicieux, en complément des indications données au médecin, de donner une information sur les THS aux femmes participant au dépistage organisé du cancer du sein.

La commission suggère de recourir aux vecteurs et moyens d'information suivants : la presse féminine et grand public, la radio-télévision, les associations féminines, les centres médico-sociaux et de protection maternelle et infantile, l'affichage dans les salles d'attente des différents prescripteurs, y compris dans les centres hospitaliers, la remise d'un document écrit contenant les messages clés, soit par les prescripteurs soit par les pharmaciens d'officines, la possibilité d'accès à une information validée sur un site Internet (à créer) ou par accueil téléphonique (à créer), et enfin une campagne d'information grand public menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).

* **Mesures d'impact.** Il sera utile d'évaluer l'impact de ces différentes recommandations sur l'information donnée aux femmes, leurs perceptions du THS ainsi que sur les changements éventuels de leur perception et les modifications de prise en charge occasionnées. Des enquêtes pourraient être faites sur des échantillons représentatifs de femmes et de prescripteurs (toutes spécialités). Par ailleurs, il serait souhaitable de recueillir à large échelle l'opinion et les interrogations restantes de médecins prescripteurs sur le sujet.

- La commission rappelle que **les dérivés du soja, et plus généralement les phyto-œstrogènes**, peuvent avoir des propriétés œstrogéniques. À ce titre, s'ils peuvent être efficaces contre les bouffées de chaleur, ils possèdent également probablement les effets indésirables des œstrogènes. En cours d'évaluation par l'Afssa et l'Afssaps, ces produits ne bénéficient pas aujourd'hui d'une AMM. Les risques de ces produits ne sont donc pas évalués ni contrôlés et leur consommation ne répond pas aux exigences de la sécurité sanitaire des médicaments.

La commission appelle à la plus grande vigilance quant à la publicité les concernant et souhaite que l'attention des fabricants soit attirée sur leurs responsabilités et les risques encourus par les consommatrices. Des publicités faisant de ces produits des « médicaments par présentation » ont en effet pu être identifiées en marge de congrès scientifiques et fleurissent dans la presse féminine. L'information sur les risques potentiels de ces produits constitue l'un des messages clés à destination des femmes.

▪ **Suivi et futures recommandations**

Enfin, la commission considère que les temps de réflexion, d'analyse de la littérature et de rédaction dont elle a disposé lui ont paru limités compte tenu de l'ampleur du sujet et qu'elle n'a pu envisager l'ensemble des points considérés avec autant d'attention qu'elle l'aurait souhaitée. Elle aurait également souhaité s'adjoindre les compétences de radiologues et de pharmaco-épidémiologistes. Ces spécialités, bien que retrouvées pour certaines parmi les orateurs de la séance publique, n'étaient pas réunies au sein de cette commission.

Par ailleurs, un grand nombre de données sont susceptibles d'être fournies dans les mois qui viennent :

- données sur le bras œstrogènes seuls de l'étude WHI ;
- analyses complémentaires dans l'étude E3N et publication ;
- résultats du groupe «Études THS » réuni par l'Afssaps dont l'objectif est d'établir un bilan bénéfices/risques du THS en appliquant les résultats disponibles à la population française et aux spécificités des produits français et de leurs modalités d'utilisation ;
- éventuelles données médico-économiques ;
- évaluation des phyto-œstrogènes en cours à l'Afssaps et l'Afssa.

Bien que ces résultats ne soient probablement pas amenés à modifier de manière radicale la teneur des présentes recommandations, la commission souhaite compléter son travail et se réunir à nouveau afin de fournir dans un délai approximatif d'un an des recommandations sur la prise en charge des troubles de la ménopause intégrant les données qui devraient être disponibles dans les mois à venir, selon la méthodologie de l'Anaes, et avec le concours des agences concernées.

Effets potentiels ou avérés des THS extrapolés aux 3 500 000 femmes d'âge 50-60 ans et compte tenu de la consommation des différents THS.

Hypothèses :	Nombre de cas attendu en l'absence de THS [IC95]	Nombre de cas en excès ou évités avec les THS [IC95]	Part attributable/ Part évitable [IC95]
30% de femmes exposées dont :			
80% d'oestroprogestatifs			
20% d'oestrogènes seuls			
Cancers*			
Cancer du sein	9381 [8 783 ; 9 897]	+540 [24 ; 1 138]	5,4% [0,2 ; 11,5]
Cancer de l'endomètre	821 [791 ; 844]	+89 [66 ; 119]	9,7% [7,2 ; 13,0]
Cancer du côlon	1986 [1858 ; 2 091]	-186 [-58 ; -291]	9,4% [3,1 ; 13,9] évités
Effets cardio-vasculaires			
Infarctus du myocarde**	2 416 [2 262 ; 2 555]	+139 [0 ; 293]	5,4% [0 ; 11,5]
Accident vasculaire cérébral**	2 901 [2 634 ; 3 151]	+284 [34 ; 551]	8,9% [1,1 ; 17,3]
Maladie thrombo-embolique veineuse***	5566 [4283 ; 6288]	+1593 [871 ; 2336]	22,3% [12,2 ; 32,6]
Effets sur les fractures***			
Fracture du col [§]	1 255 [1143 ; 1345]	-129 [-219 ; -17]	10,3% [1,5 ; 16,3] évités
Tassement des vertèbres	3 763 [3 442 ; 4 022]	- 402 [-661 ; -81]	10,7% [2,3 ; 16,4] évités
Fracture des poignets [§]	16 808 [16 069 ; 17 498]	-1 462 [-2152 ; -723]	8,7% [4,5 ; 12,3] évités

* Estimations à partir des registres du cancer français. ** Estimations à partir de l'étude MONICA. *** Estimations à partir des études WHI. § Extrapolation à partir des données complètes de la WHI ; différence non significative pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

- **Indication dans les troubles du climatère.**

L'indication du THS n'est pas remise en question dans le traitement des troubles du climatère que sont par exemple les bouffées de chaleur, les sudations nocturnes et la sécheresse vaginale (niveau de preuve 1). Le THS est efficace dans l'amélioration de la qualité de vie en relation avec les symptômes liés à la ménopause; il n'est pas démontré qu'il le soit en l'absence de symptômes du climatère. Les études ne permettent pas de conclure à un effet positif ou négatif des THS sur l'incontinence urinaire (niveau de preuve 2).

- **Efficacité dans la prévention de la perte osseuse et dans l'épargne fracturaire, épidémiologie.**

Chez les femmes ménopausées, l'incidence des fractures entre 50 et 60 ans et le risque de fracture à 10 ans dans cette catégorie d'âge sont faibles (de l'ordre de 5 fractures du poignet, 1 à 2 tassements vertébraux et 0,5 fracture du col fémoral pour 1 000 femmes par an et de l'ordre de 2,3 % de risque de fracture du col à 10 ans pour les femmes de 60 ans).

En pratique, le risque de fracture est défini à partir de la DMO (T score < -2,5) (en combinaison parfois avec les marqueurs du remodelage osseux), de facteurs de risque dits « cliniques » (dont l'existence d'une première fracture) et de facteurs de risque de chute. Pour ces différents facteurs ou scores les combinant, aucune donnée de prédiction longitudinale du risque fracturaire n'est disponible chez des femmes de 50 à 60 ans et sur le long terme. Bien que des valeurs prédictives modestes (< 20 %) aient été obtenues sur des populations plus âgées et à risque fracturaire plus élevé, la prise en compte des indications de l'ostéodensitométrie et de ces différents facteurs de risque reste l'outil essentiel d'aide à la décision. Les indications de l'ostéodensitométrie définies en 2001 par l'Anaes et les facteurs de risque fracturaire retenus par l'Afssaps⁶ sont donc à combiner pour estimer le risque fracturaire.

DMO. Le THS, comme les biphosphonates, le raloxifène et la tibolone, ont démontré un effet préventif de la perte osseuse post-ménopausique mesurée par ostéodensitométrie. Avec le THS, cette augmentation de densité minérale osseuse (niveau de preuve 1) est particulièrement nette la première année, puis tend vers un plateau ; elle est dose-dépendante et s'observe avec tous les schémas thérapeutiques.

Après arrêt d'un THS, la perte osseuse est accélérée et les marqueurs du remodelage osseux augmentent (niveau de preuve 2). Les données de la littérature ne permettent pas d'évaluer s'il existe des gains de DMO résiduels à distance du traitement (au-delà de 5 ans) et semblent indiquer que l'effet protecteur anti-fracturaire persiste moins de 5 ans après l'arrêt d'un THS (niveau de preuve 2).

⁶ Recommandations prochainement diffusées sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique.

Prévention du risque fracturaire. En prévention primaire du risque fracturaire (vertèbres, poignets, hanches) chez la femme ménopausée, le THS est le seul traitement dont l'effet est démontré (niveau de preuve 1). Chez les femmes de 50 à 60 ans, pour lesquelles l'incidence des fractures est faible, cet effet n'a pu être vraiment établi que pour les tassements vertébraux (niveau de preuve 1). Les données de la littérature disponibles semblent indiquer que l'effet protecteur antifracturaire persiste moins de 5 ans après l'arrêt d'un THS (niveau de preuve 2). Aucune étude n'a démontré l'efficacité des alternatives thérapeutiques (biphosphonates, raloxifène) dans la prévention primaire des fractures, chez des femmes ménopausées non sélectionnées sur des facteurs de risque ostéoporotique ou fracturaire.

Aucune étude n'a démontré de prévention du risque fracturaire associé chez des femmes exclusivement ostéopéniques.

Dans l'ostéoporose avérée, définie sur des critères densitométriques, avec ou sans fracture, les résultats sont en faveur d'une épargne de fracture de l'ordre de 30 à 50 % sur 3 ans de traitement pour les biphosphonates et le raloxifène (niveau de preuve 1). Aucune étude de qualité suffisante n'a été identifiée dans la littérature concernant l'efficacité du THS dans l'ostéoporose avérée fracturaire ou non (une seule étude et ancienne de niveau de preuve 4).

▪ ***Existence d'un sur-risque de cancer du sein.***

Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS œstroprogestatif (niveau de preuve 1). Le sur-risque de cancer du sein augmente avec la durée du traitement (niveau de preuve 2). Il n'est pas possible de déterminer une durée de traitement sans sur-risque lié au THS ; il est cependant formellement démontré pour une durée d'utilisation supérieure à 5 ans. Le sur-risque de cancer du sein retombe à une valeur proche de celui des non-utilisatrices dans les 5 ans qui suivent l'arrêt du THS ; la persistance du risque dépend cependant de la durée d'utilisation (niveau de preuve 2).

Les études ne permettent pas de conclure si un THS par œstrogènes seuls majore le risque de cancer du sein (niveau de preuve 1).

L'absence de traitement hormonal ne signifie pas qu'il n'y a pas de risque de cancer du sein (niveau de preuve 1), ce risque augmentant avec l'âge.

Aucune différence n'est démontrée en fonction de la voie d'administration (orale, extra-digestive) (niveau de preuve 2), ni en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu) (niveau de preuve 2).

Des données suggèrent que le sur-risque de cancer du sein lié au THS œstroprogestatif pourrait varier en fonction du type de progestatif mais ces données nécessitent d'être confirmées (niveau de preuve 4). Aucune des données disponibles ne permet d'établir une différence d'effet entre les œstrogènes équiins et le 17- β estradiol utilisé en France (niveau de preuve 2).

Dans l'étude WHI, le sur-risque lié au THS est associé, pour une surveillance équivalente dans les 2 bras, au diagnostic de stades plus avancés chez les utilisatrices de THS œstroprogestatifs que chez les non-utilisatrices (niveau de

preuve 1). Dans les études observationnelles, il apparaît cependant que les cancers diagnostiqués chez les utilisatrices de THS sont souvent moins étendus (sur des critères de taille, d'envahissement ganglionnaire et plus globalement de stade) (niveau de preuve 2). Cette différence n'est pas nécessairement contradictoire avec les résultats la WHI, dans la mesure où dans les études observationnelles ce résultat pourrait, par exemple, résulter en partie d'un meilleur suivi des utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices.

Bien qu'aucune différence significative entre utilisatrices de THS et non utilisatrices ne soit mise en évidence dans l'étude WHI s'agissant des caractéristiques biologiques et histo-pronostiques, les études observationnelles indiquent que les tumeurs pourraient présenter des caractéristiques biologiques et histo-pronostiques plus favorables, notamment en termes de moindre fréquence de grade III chez les utilisatrices de THS (niveau de preuve 2). Une partie des études suggère également que ces cancers pourraient être hormonodépendants (niveau de preuve 3).

Chez 5 à 25 % des femmes, il existe une augmentation de densité mammaire engendrée par la prise d'un THS œstroprogestatif (niveau de preuve 1). Cette augmentation peut gêner le diagnostic, conduit à une diminution de sensibilité de la mammographie et pourrait être responsable d'un retard au diagnostic. La réalisation d'une échographie ou le raccourcissement du délai de réalisation de la prochaine mammographie pourraient être envisagés. Aucune étude médico-économique n'est disponible.

Le THS est formellement contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein (niveau de preuve 1). La littérature n'apporte pas d'information suffisante pour les antécédents familiaux liés à une forme génétique de la maladie. En cas d'apparition d'un carcinome mammaire *in situ* ou invasif, le THS doit être interrompu dans l'état actuel des données.

Les études ne permettent pas d'établir une interaction éventuelle entre l'utilisation antérieure d'un progestatif en période de périménopause ou d'une contraception orale et le THS vis-à-vis de la survenue du cancer du sein.

- ***Existence d'un sur-risque de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation d'œstrogènes seuls.***

Le THS par œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 1). L'association d'un progestatif à l'œstrogène diminue le sur-risque en cas d'administration séquentielle et l'annule en cas de traitement continu (niveau de preuve 1).

L'absence de traitement hormonal ne signifie pas qu'il n'y a pas de risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 1), ce risque augmentant avec l'âge.

- ***Cancer des ovaires.***

Les études sont discordantes et semblent manquer de puissance. Elles ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque de cancer des ovaires liée au THS.

Il n'y a pas de données pour l'interdire après le traitement d'un cancer de l'ovaire ou d'une tumeur dite « *borderline* ».

▪ ***Effet protecteur dans le cancer colorectal.***

Le THS œstroprogestatif a un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal, qui semble plus marqué pour le cancer du côlon que pour celui du rectum (niveau de preuve 1). Les cancers du côlon survenant chez les utilisatrices de THS œstroprogestatifs semblent cependant de stades plus avancés (niveau de preuve 1).

Cet effet protecteur reste discuté pour les œstrogènes seuls (niveau de preuve 1).

▪ ***Existence d'un sur-risque coronarien.***

Le THS, œstroprogestatif ou par œstrogènes seuls, n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne, que les femmes aient ou non des antécédents cardio-vasculaires.

Il existe une augmentation du risque coronarien sous traitement œstroprogestatif, sans que l'on observe de variation notable en fonction de la durée de traitement.

Chez les femmes à bas risque cardio-vasculaire, ce sur-risque ne justifie pas la non-prescription ou l'arrêt du THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature.

▪ ***Existence d'un sur-risque cérébro-vasculaire.***

Le THS œstroprogestatif ou œstrogènes seuls ne protège pas du risque cérébro-vasculaire. Il augmente même ce risque, sans que l'on observe de variation notable en fonction de la durée de traitement. Chez les femmes à bas risque cérébro-vasculaire, ce sur-risque ne justifie pas la non-prescription ou l'arrêt du THS qui aurait un bénéfice attendu d'une autre nature.

▪ ***Existence d'un sur-risque de maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE).***

Il existe une élévation du risque de MVTE sous THS œstroprogestatif. Ce risque ne semble pas exister avec les œstrogènes administrés par voie transdermique (niveau de preuve 3). Ce résultat demande à être confirmé par d'autres études.

L'augmentation du risque de MVTE, liée au THS, appliquée à une population à faible risque de base de MVTE ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature. Cette augmentation de risque appliquée à une population de femmes à haut risque de MVTE incite à ne pas prescrire un THS ou à l'interrompre tant que les facteurs de risque persistent.

▪ ***Absence de protection contre le déclin cognitif et la démence.***

Le THS n'exerce pas de protection vis-à-vis du déclin cognitif et de la démence (niveau de preuve 1). Il augmente même le risque de démence chez les femmes de plus de 65 ans (niveau de preuve 1).

- **Au total, la commission établit la balance bénéfices-risques suivante :**

Effets potentiels ou avérés des traitements en fonction du type de THS

Hypothèses: 30% de femmes exposées dont : 80% d'oestroprogestatifs 20% d'oestrogènes seuls	Nombre de cas attendu en l'absence de THS (pour 100 000 femmes/an)	Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) Œstroprogestatifs	Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) Œstrogènes seuls
Cancers* :			
Cancer du sein	268 [251 ; 283]	+64 [3 ; 136]	0
Cancer de l'endomètre	23 [23 ; 24]	0	(+42) [31 ; 57] [§]
Cancer du côlon	57 [53 ; 60]	-22 [-35 ; -7]	0
Effets cardio-vasculaires :			
Infarctus du myocarde**	69 [65 ; 73]	+17 [0 ; 35]	0
Accident vasculaire cérébral**	83 [75 ; 90]	+26 [2 ; 51]	+32 [9 ; 58]
Maladie thrombo-embolique veineuse***	159 [138 ; 180]	+177 [104 ; 251]	+52 [-2 ; 109]
Effets sur les fractures*** :			
Fracture du col [¶]	36 [33 ; 38]	-12 [-20 ; -1]	-14 [-23 ; -3]
Tassement des vertèbres	108 [98 ; 115]	-38 [-62 ; -8]	-41 [-67 ; -7]
Fracture des poignets [¶]	480 [459 ; 500]	-139 [-205 ; -69]	-139 [-205 ; -69]

[§] Non justifié en cas d'hystérectomie : à pondérer. * Estimations à partir des registres du cancer français (151) . ** Estimations à partir de l'étude MONICA (93) ; *** Estimations à partir des études WHI.

[¶]Extrapolation à partir des données complètes de la WHI, non significatif pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

- **En conséquence, la commission propose les recommandations suivantes :**

1. Chez une femme présentant des troubles du climatère gênants ou perçus comme tels et qui consulte à cet effet, les THS sont, quel que soit le statut de la patiente vis-à-vis de l'ostéoporose, recommandés comme traitement de 1^{er} intention (grade A). Ces troubles constituent, chez la femme qui le demande, l'indication majeure du THS. Cette prescription est néanmoins subordonnée à la délivrance d'une information objective sur les bénéfices et les risques relatifs au THS prescrit et à son acceptation par la patiente.
2. Qu'il s'agisse de cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire, les sur-risques démontrés ou suspectés ne remettent pas en question, à eux seuls, l'indication du THS pour les femmes dont les troubles du climatère justifient la prescription d'un THS (grade A). Un antécédent personnel de cancer du sein est une contre-indication à la prescription de THS (grade A).
3. En cas d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas prescrire de THS œstroprogestatif mais de prescrire un THS par œstrogènes seuls (grade A). Le THS œstroprogestatif expose en effet à un surcroît de risque de cancer du sein sans que l'on puisse attendre chez ces femmes un bénéfice sur le cancer de l'endomètre. L'effet protecteur potentiel sur le cancer colorectal n'est cependant formellement démontré que pour le THS œstroprogestatif.
4. S'agissant des facteurs de risque cardio-vasculaires, il est recommandé de ne pas prescrire de THS à des femmes présentant un antécédent d'infarctus du myocarde

ou de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thrombo-embolique (grade A).

Dans le cas d'une femme à haut risque cardio-vasculaire⁷, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que le haut risque persiste (grade B).

La présence de facteur de risque cardio-vasculaire modéré et isolé (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, surpoids) ne constitue pas, en l'état de la littérature, une contre-indication majeure et permanente à la prescription d'un THS. Pour les femmes traitées par THS, comme pour l'ensemble de la population, une prise en charge efficace de ces facteurs de risque vasculaire est recommandée.

Chez les femmes à bas risque cardio ou cérébro-vasculaire, le sur-risque ne justifie pas la non-prescription ou l'arrêt d'un THS qui aurait un bénéfice attendu d'une autre nature.

En cas de prescription d'un THS, de même que chez toute personne de plus de 50 ans, il est recommandé de surveiller régulièrement le risque cardio-vasculaire, ce qui inclut la recherche des facteurs de risque traditionnels (pression artérielle, cholestérol total et HDL, glycémie, tabagisme), la recherche de traitement antihypertenseur, hypolipémiant et/ou antidiabétique et un interrogatoire pour rechercher l'existence d'antécédents cardio-vasculaires.

5. La dose d'œstrogène nécessaire au traitement des troubles climatiques varie d'une femme à l'autre. L'adaptation du traitement se fait en fonction de l'efficacité constatée sur les symptômes et en fonction des signes d'hyperœstrogénie qui peuvent être associés au THS. La persistance des troubles doit amener à augmenter progressivement la posologie, la survenue de signes d'hyperœstrogénie doit inversement amener à diminuer la posologie œstrogénique ou à s'orienter vers une combinaison œstroprogestative de climat légèrement différent (accord professionnel). Le traitement doit être arrêté en cas d'apparition d'une contre-indication.
6. Il paraît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement une fois par an, à l'aide d'une fenêtre thérapeutique (accord professionnel, aucune attitude n'ayant été étudiée ou ne faisant l'objet d'un consensus) :
 - soit en réduisant progressivement la dose d'œstrogène administrée ;
 - soit en suspendant quelques semaines le traitement.

La réapparition des troubles et la confirmation par la patiente de sa volonté de poursuivre le traitement pourront amener à reprendre le traitement. À titre indicatif, des données observationnelles indiquent qu'en moyenne, la durée de prescription des traitements est, selon les traitements, de l'ordre de 2 ou 3 ans, et qu'environ 1 femme sur 4 ayant arrêté son traitement suite à la publication des études sur les risques associés au THS le reprend ultérieurement.

⁷ Une femme est à haut risque cardio-vasculaire en cas :

- de maladie artérielle périphérique des carotides de l'aorte et/ou des membres inférieurs ;
- d'hypertension sévère, d'hypercholestérolémie sévère ou de diabète ;
- de facteurs de risque multiples entraînant un risque cumulé élevé de complication coronarienne à 10 ans (calcul du score de risque européen).

La commission rappelle que des traitements locaux peuvent améliorer les symptômes génitaux, tels que la sécheresse vaginale, susceptibles de réapparaître ou d'être exacerbés à l'arrêt du THS.

7. Il n'est pas recommandé de prescrire de manière systématique un THS à la survenue de la ménopause avec comme seul objectif la préservation du capital osseux ou la prévention des fractures. L'incidence des fractures liées à l'ostéoporose est très faible avant 60 ans, les études sur l'évolution de la DMO après arrêt du traitement sont discordantes et aucune étude ne démontre l'efficacité à long terme du THS sur l'épargne fracturaire (après arrêt du traitement).
8. Chez la femme ménopausée de 50 à 60 ans, n'ayant ni troubles du climatère ni facteurs de risque justifiant l'indication d'une ostéodensitométrie⁸ ni facteurs de risque fracturaire⁹ :
 - l'ostéodensitométrie n'est pas indiquée (Anaes, 2001) et il n'est donc pas recommandé de la prescrire pour aider à la décision de prescription d'un THS ; l'intérêt d'un dépistage radiologique systématique de l'ostéoporose au moment de la ménopause n'a pas été évalué dans la littérature.
 - il est recommandé de ne pas prescrire de THS avec comme seul objectif la préservation du capital osseux ou la prévention des fractures, en raison des risques cancéreux et cardio-vasculaires encourus (grade A). Ces risques sont estimés supérieurs aux bénéfices escomptés.
9. Chez la femme ménopausée ne présentant pas de troubles du climatère mais présentant des facteurs de risque justifiant l'indication d'une ostéodensitométrie⁸ ou des facteurs de risque fracturaire⁹, il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie.

Dans le cadre d'un traitement ayant pour objectif la préservation du capital osseux ou la prévention des fractures :

⁸ Indications de l'ostéodensitométrie (Anaes, 2001) :

- découverte radiologique d'une fracture vertébrale sans caractère traumatique ni tumoral évident (recommandé) ;
- antécédent personnel de fracture périphérique sans traumatisme majeur (exclues les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical) (recommandé) ;
- antécédents documentés de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme et hyperparathyroïdie primitive) (recommandé) ;
- antécédents de fracture vertébrale ou du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent du 1^{er} degré ;
- IMC < 19 kg/m² ;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ou ménopause iatrogénique ;
- antécédent de corticothérapie prolongée (> 3 mois) à la dose de corticoïde équivalent prednisonne = 7,5 mg/ jour ;

⁹ Facteurs de risque fracturaire (en dehors de l'âge) (Afssaps 2004, recommandations sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique):

- antécédent personnel de fracture ;
- corticothérapie ancienne ou actuelle ;
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, chez les parents du 1^{er} degré ;
- diminution de l'acuité visuelle ;
- insuffisance de la masse corporelle,
- troubles neuro-musculaires ou orthopédiques ;
- consommation de tabac ;
- augmentation des marqueurs du remodelage osseux (après avis d'un spécialiste).

* En cas de T score > -1, c'est-à-dire en cas de densité minérale osseuse normale, il est recommandé de ne pas prescrire de traitement, THS ou alternatives. Une action préventive consistant en des règles hygiéno-diététiques peut être menée en vue d'éviter de futures carences calciques. Une ostéodensitométrie peut être envisagée à distance, dans les 5 à 10 ans.

* En cas de T score compris entre -1 et -2,5, il est possible, mais pas nécessaire, d'envisager un traitement, ceci en fonction de la gravité de l'ostéopénie et si les facteurs de risque fracturaire sont importants. Au regard de leur meilleure sécurité relativement aux THS, il est recommandé, d'après l'AFSSAPS, de privilégier en 1^{re} intention, les biphosphonates et le raloxifène si celui-ci est bien toléré. Le THS sera indiqué en cas de d'intolérance ou de contre-indications à ces deux traitements. Il est également recommandé de considérer la calcithérapie et la prescription de vitamine D comme des options envisageables en 1^{re} intention. Leur prescription peut également faire partie, avec l'exercice physique, des mesures générales de recommandations hygiéno-diététiques. L'objectif sera dans ce cas de ne pas laisser s'installer une carence calcique. Les apports calciques quotidiens sont donc à évaluer lors de la consultation.

* En cas de T score < -2,5, les biphosphonates et le raloxifène sont indiqués en 1^{re} intention (AMM). Le THS sera indiqué en cas de d'intolérance à ces deux traitements.

10. La commission rappelle qu'il n'est pas recommandé de réaliser une ostéodensitométrie de contrôle chez une femme ménopausée chez laquelle le THS est indiqué, prescrit à dose efficace et bien suivi (Anaes, 2001).
11. En cas de prescription ou de renouvellement d'un THS, il n'est recommandé aucune surveillance particulière autre que le bilan cardio-vasculaire d'usage et la palpation des seins. Les femmes doivent être incitées à participer régulièrement au dépistage organisé du cancer du sein par mammographie, notamment en début de traitement. L'augmentation de densité mammaire peut cependant gêner le diagnostic et pourrait faire envisager une stratégie de surveillance adaptée (échographie complémentaire, réduction de l'intervalle des mammographies, etc.). Ces stratégies sont à évaluer.
12. Il est recommandé compte tenu de l'incidence du cancer du sein d'inciter les femmes qui ne prendraient pas de THS à participer également au dépistage organisé du cancer du sein (grade B).
13. Une information objective sur les bénéfices escomptés et les risques encourus lors de la prise du THS doit, comme pour tout traitement, être fournie à la patiente. Cette information qui constitue pour la patiente un droit est délivrée au cours de l'entretien individuel que le médecin a avec elle. L'information peut être écrite mais ne dispense pas d'une information orale en bonne et due forme. La signature d'un document écrit attestant que la patiente a reçu et correctement compris l'information est inutile et non recommandée.
14. Afin d'évoquer avec elles les nouveaux risques identifiés liés au THS, il est recommandé de s'enquérir auprès des patientes ménopausées d'âge < 65 ans de l'utilisation antérieure d'un THS. Si cette utilisation date de moins de 5 ans, il est recommandé de l'informer de la persistance possible pour quelques temps d'un

sur-risque de cancer du sein. Ceci permettra de l'informer des nouveaux risques identifiés liés au THS (il s'agit d'un droit), si toutefois cette information ne lui a pas déjà été communiquée.

DOUZE MESSAGES CLÉS À DESTINATION DES FEMMES

1. La ménopause n'est pas une maladie ! Le THS est par contre un médicament. Il a des indications, des contre-indications et des effets indésirables. Il doit être prescrit pour une durée limitée ; en pratique, 2 à 3 ans sont en moyenne suffisants (discutez-en avec votre médecin !).
2. Le THS est le traitement de loin le plus efficace contre certains troubles qui peuvent survenir à la ménopause, telles les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les sudations nocturnes. Il ne s'agit pas d'une panacée dans la lutte contre le vieillissement, il ne répondra pas dans ce cas à toutes vos attentes. Il n'a, en particulier, pas d'effet protecteur sur les troubles cognitifs et le risque de démence.
3. Le THS est efficace pour la prévention de certaines fractures à la ménopause. Les fractures sont cependant peu fréquentes avant 60 ans et des alternatives thérapeutiques peuvent vous être proposées. Discutez-en avec votre médecin !
4. Si vous avez besoin ou souhaitez prendre un THS à base d'œstrogènes seuls, sachez que, sur la base des données actuelles, ce traitement ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein mais que par contre vous serez exposée à un risque cardio-vasculaire et un risque de cancer de l'endomètre accrus. Discutez-en avec votre médecin !
5. Si vous avez besoin ou souhaitez prendre un THS combinant œstrogènes et progestatifs, vous éviterez le surcroît de risque de cancer de l'endomètre et pourriez réduire le risque de cancer colorectal mais serez exposée à un risque augmenté de cancer du sein et de risque cardio-vasculaire. Discutez-en avec votre médecin !
6. Si vous avez eu une hystérectomie, il est inutile de prendre un traitement œstroprogestatif, un traitement par œstrogènes seuls est suffisant. Vous pourriez sinon vous exposer à un surcroît de risque inutile de cancer du sein.
7. Si vous ne présentez pas de facteur de risque particulier, les experts considèrent que ces surcroûts de risque ne remettent pas en cause la prescription d'un THS dans le traitement de certains troubles de la ménopause tels que bouffées de chaleur, sécheresse vaginale ou sudations nocturnes. Discutez-en avec votre médecin !
8. Nous attirons votre attention sur le fait que ne pas prendre de THS, ne vous fera pas éviter tout risque de cancer ou tout risque cardio-vasculaire. Les cancers du sein ou de l'endomètre et les accidents cardio-vasculaires surviennent aussi chez des femmes qui n'ont jamais pris de THS.
9. Si vous avez arrêté un THS, vous ne courez plus de risque cardio-vasculaire supplémentaire. De même, le surcroît de risque de cancer du sein aura disparu dans les 5 ans après l'arrêt de votre traitement.
10. Pour éviter les problèmes, le meilleur suivi consiste à la consultation régulière de votre médecin (par ex. 2 fois par an) en vue d'un examen gynécologique et à la participation tous les 2 ans au programme de dépistage du cancer du sein par mammographie.

11. Nous attirons votre attention sur le fait que les dérivés du soja, et plus généralement les phyto-œstrogènes, s'ils peuvent avoir une action sur les bouffées de chaleur, peuvent présenter les mêmes risques que les œstrogènes ! La fiabilité de ces produits n'est pas garantie et leur sécurité n'a pas été évaluée. Nous vous déconseillons donc d'en prendre pour le traitement de vos troubles, tant qu'ils n'auront pas reçu l'autorisation des autorités sanitaires.
12. Si vous désirez des informations complémentaires, n'hésitez pas à consulter votre médecin ou bien rendez-vous sur le site Internet : « www.XXX.fr » (site à créer) ou encore téléphonez au 08 20 00 00 00 (accueil téléphonique à créer). Un médecin vous répondra.

ARGUMENTAIRE

I. INTRODUCTION

I.1. Contexte de la saisine

On désigne par ménopause la période correspondant à l'arrêt de l'activité ovarienne. Cet arrêt a des conséquences spécifiques (troubles du climatère...), plus ou moins marquées, dont certaines peuvent être transitoires et d'autres plus durables. La ménopause survient le plus souvent à la cinquantaine, période de la vie où dans les deux sexes la fréquence des changements physiologiques liés au vieillissement et la fréquence de certaines maladies augmentent.

En France, 12 millions de femmes environ sont âgées de plus de 40 ans. Dans la tranche des 40-44 ans, 7% des femmes sont ménopausées (ménopause précoce naturelle ou non). Dans la tranche des 45-49 ans, 33 % sont ménopausées. Dans celle des 50-54 ans, 83 % et au-delà de 60 ans la quasi-totalité des femmes est ménopausée (estimations d'après (1)).

Le traitement hormonal de la ménopause vise à compenser la carence en œstrogènes. En France, on utilise très majoritairement le 17 β -œstradiol par voie orale ou par voie extradigestive, d'autres pays tels que les États-Unis d'Amérique privilégiant les œstrogènes conjugués équins par voie orale. En pratique, il est, en France, fréquent d'associer à l'œstrogène un progestatif, quasiment toujours administré par voie orale, ceci afin d'éviter le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées (traitement dit œstroprogestatif). Enfin, il existe différents schémas d'administration, séquentiels ou continu, entraînant ou non la préservation de fausses "règles".

Jusqu'à une période récente, le rapport bénéfices/risques des traitements hormonaux substitutifs était considéré comme largement favorable, excepté dans ses quelques contre-indications. Les bénéfices potentiels comprenaient son efficacité dans le traitement des troubles du climatère, la prévention de l'ostéoporose et une prévention des accidents cardio-vasculaires. Les résultats d'études récentes de grande envergure, parmi lesquelles l'étude américaine *Women's Health Initiative* (WHI) et l'étude anglaise *Million Women Study* (MWS), ont apporté des résultats qui ont remis en cause la balance bénéfices/risques de ces produits, semant le doute dans l'esprit des médecins et du public, et conduisant un certain nombre de femmes à arrêter leur traitement (H. Rozenbaum, enquête TNS-Sofres, octobre 2003).

À l'automne 2003, le Directeur Général de la Santé a saisi l'Anaes pour l'organisation, en liaison avec l'AFSSAPS, d'un débat public et l'élaboration de recommandations sur les traitements hormonaux de la ménopause, notamment sur les modalités de surveillance et les modalités d'information des femmes, qui envisagent, prennent ou ont pris un traitement hormonal substitutif (THS) dans le passé.

Cette situation a amené l'Emea et l'Afssaps à limiter les indications des THS (4 décembre 2003) et l'Afssaps et l'Académie de médecine à formuler des recommandations sur les traitements hormonaux de la ménopause (3 décembre 2003)(2,3). Bien que concordantes entre elles, celles-ci ont reçu un accueil réservé et ont suscité de multiples interrogations de la part des professionnels. L'audition publique qui fait l'objet de ce rapport a été co-organisée par l'Anaes et l'Afssaps et exclusivement sur fonds publics (Anaes et Afssaps).

I.2. Objectifs et cibles

Ce document vise à :

- proposer des orientations générales concernant le THS et la ménopause et les modalités d'information des femmes et des professionnels.
- produire des conclusions et recommandations à l'usage des professionnels
- formuler des messages clés à destination des femmes

Quatre points de l'analyse bénéfices/risques sont abordés dans ce document :

- les effets sur les troubles du climatère et la qualité de vie ;
- les effets sur le risque cancéreux ;
- les effets cardio-vasculaires ;
- les effets dans la prévention de l'ostéoporose/du risque fracturaire.

I.3. Méthodologie

I.3.1. Déroulement de l'audition publique

La méthodologie retenue était la suivante :

Le comité d'organisation réunissait des représentants de l'Anaes, de l'Afssaps et de l'Inserm et la présidente de la commission d'audition.

La commission pluridisciplinaire et multi-professionnelle comptait 21 membres de répartition équilibrée entre professionnels de la santé, sans conflit d'intérêts majeur, représentants de la société civile et méthodologistes.

Cette commission s'est réunie par 2 fois avant la séance publique du 27 avril 2004 afin de cadrer le thème et de formuler des questions particulières à transmettre aux 21 orateurs en fonction des sujets qu'ils étaient chargés d'aborder. La commission a ensuite entendu en séance publique ces 21 orateurs sur les différents aspects de la question. Les présentations ont été suivies d'échanges avec la commission et le public. La commission s'est ensuite réunie pendant 3 jours en huis clos afin d'élaborer un rapport d'orientation sur la base des éléments fournis lors de l'audition publique et d'une recherche bibliographique apportée par l'Anaes.

La commission a travaillé en sous-groupes chargés d'analyser quatre aspects du problème : troubles du climatère, effets sur l'os, effets cardio-vasculaires et risque de cancer. Une synthèse générale en termes de bénéfices/risques a été réalisée par l'ensemble du groupe. Le texte n'étant pas entièrement finalisé au terme des 72 h de huis clos, il a été retravaillé par la présidente de la commission et le chef de projet de l'Anaes et la version finale soumise à l'assentiment des autres membres de la commission.

I.3.2. Stratégie de recherche documentaire

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Les membres de la commission et les orateurs ont également utilisé des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues étaient le français et l'anglais.

La commission a en outre bénéficié des éléments figurant dans :

- les présentations des experts réunis lors d'une réunion d'interface Inserm (4) organisée le 26 mars 2004 à l'hôpital Necker, Paris (Pr Frédérique Kuttenn) ;
- les présentations des orateurs lors de la séance publique du 27 avril 2004 (5) ; certains des orateurs ont également fourni la bibliographie associée à leur présentation ;
- les résultats d'une enquête, modeste, réalisée par la Sofres, à la demande de l'Anaes, auprès d'un échantillon d'un millier de femmes au sujet de leur perception et de leurs interrogations sur les THS.

L'annexe « Stratégie documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche utilisée pour l'interrogation systématique des bases bibliographiques.

I.4. Niveau de preuve et gradation des recommandations

Tableau 1. Définition du grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations qui leur ont été associées sont présentée avec un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir *tableau 1*). En l'absence de précision, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel obtenu selon la méthode décrite ci-dessus.

II. EFFETS SUR LES TROUBLES DU CLIMATÈRE ET QUALITÉ DE VIE

II.1. Définition du périmètre des troubles du climatère, nombre de femmes affectées et traitées

En France, environ 10 millions de femmes sont ménopausées, et chaque année 300 000 à 500 000 femmes atteignent l'âge de la ménopause. La proportion de femmes sous THS n'est pas connue avec précision ; on l'estime à 30 % à 50 % entre 48 à 64 ans, soit 1,5 à 2,7 millions de femmes (6).

En règle générale, l'arrêt de la sécrétion hormonale ovarienne qui définit la ménopause n'est pas brutal. La diminution de l'activité ovarienne (périménopause) peut entraîner différents symptômes dont le traitement n'entre pas dans le cadre de ce rapport. On considère qu'une femme est ménopausée après au moins 12 mois d'arrêt des règles (7).

Les manifestations les plus spécifiques de l'arrêt de la sécrétion hormonale ovarienne sont vaso-motrices (bouffées de chaleur, sudation nocturne), génitales (sécheresse et atrophie vaginales), et urinaires (dysurie). Au moment de la ménopause, dans la population générale, la proportion de femmes se plaignant de ces troubles, dits troubles du climatère (8), serait de plus de 50 %. Les bouffées de chaleur constituent le symptôme le plus fréquent ; 1 femme sur 3 environ présente des sudations nocturnes (9), des symptômes génitaux ou des symptômes urinaires (10). Ces proportions sont évidemment beaucoup plus élevées et les symptômes plus sévères parmi les femmes qui consultent un médecin, spécialiste ou généraliste. La fréquence et la sévérité de ces troubles diminuent avec le temps, mais sont encore présents plus de 10 ans après la ménopause chez environ un quart des femmes (8).

Au moment de la ménopause, entre 30 % et 50 % des femmes se plaignent de troubles qui ne sont pas spécifiques de cette période et dont le lien direct avec l'arrêt de la sécrétion hormonale ovarienne n'est pas établi (11) : troubles du sommeil (10), troubles de l'humeur et symptômes dépressifs, troubles cognitifs (12). En pratique, une partie des femmes sans symptôme perçoit un bénéfice au traitement, cette information n'ayant pu être documentée. On peut considérer par ailleurs qu'il existe des différences sociales et culturelles dans la représentation de l'importance de ces troubles et dans la perception du rôle du traitement par THS (13,14).

La Sofres a réalisé en mars 2004 une enquête sur un échantillon représentatif de 1 010 femmes âgées de 45 à 70 ans (70 % étaient ménopausées) dont les résultats préliminaires ont été présentés lors de l'audition publique (5). Un quart des femmes

ménopausées prenaient un THS au moment de l'enquête et un tiers environ en avait pris antérieurement. Sur les 261 femmes qui prenaient un THS en décembre 2003, 28,7 % avaient arrêté temporairement ou définitivement, les conseils du médecin, les informations données par les médias, la peur d'un cancer étant les raisons les plus fréquentes de cet arrêt ; 20 femmes (soit environ une sur quatre) avaient repris leur traitement, le plus souvent en raison de la réapparition des troubles de la ménopause. Parmi les femmes non ménopausées, celles qui ont l'intention de prendre ou de ne pas prendre un THS sont en proportions égales (environ 45 %, 10 % étant hésitantes). C'est essentiellement par les médias que les femmes disaient avoir eu connaissance des études sur le THS ; 51 % seulement des femmes considèrent avoir été suffisamment informé.

II.2. Quels sont les effets des THS sur les troubles du climatère ?

Seule une évaluation réalisée à partir des études pivots contenues dans les dossiers d'AMM (parfois non publiées) aurait pu permettre d'analyser l'efficacité des THS vis-à-vis des différents troubles rapportés de la ménopause.

Bien que la bibliographie réalisée n'ait pas été orientée sur la recherche d'études publiées démontrant l'efficacité des THS – qui n'était pas remise en question par les précédentes recommandations, quelques études ont été analysées par les membres de la commission.

L'efficacité du THS sur les troubles vasomoteurs du climatère est solidement établie par des essais randomisés qui ont, pour la plupart, concerné des femmes âgées en moyenne de 55 ans : les bouffées de chaleur sont moins fréquentes et moins sévères chez les femmes traitées (15) (niveau de preuve 1). Le THS améliore aussi la sécheresse vaginale et les troubles de la sexualité (niveau de preuve 1). L'Afssaps a confirmé en décembre 2003 l'indication du THS dans les troubles du climatère (2).

Tous les types d'oestrogènes sont considérés d'efficacité équivalente dans le traitement des bouffées de chaleur. Pour la sécheresse vaginale, les traitements locaux sous forme de crèmes, d'anneaux vaginaux, d'ovules sont également efficaces (16) (niveau de preuve 1). Il existe un effet dose (17). Il semble possible d'obtenir, au moins chez certaines femmes, une nette diminution de la fréquence et de la sévérité des troubles vasomoteurs avec des doses inférieures à la dose standard.

Dans le cadre de l'indication du THS dans les troubles du climatère, la commission apporte les remarques suivantes.

- **Notion de « sévérité »**

La notion de « sévérité » mentionnée dans les recommandations de l'Afssaps est mal définie (2).

La commission suggère de considérer qu'en pratique, cette indication correspond aux troubles du climatère suffisamment gênants, ou perçus comme tels, amenant une femme à demander un traitement médicamenteux de ses troubles et à accepter sa prescription suite à l'information et à la discussion du rapport bénéfices/risques avec son médecin traitant (accord professionnel).

▪ **Adaptation du traitement, notion de « dose minimale et le moins longtemps possible »**

En dehors de la littérature concernant les effets indésirables, qui justifie cette mention, aucun article de bon niveau de preuve n'a été identifié sur la meilleure manière de suivre ou d'adapter le traitement. La commission propose la recommandation suivante :

- L'adaptation du traitement se fait, de même que pour la contraception, en fonction de l'efficacité constatée sur les symptômes et en fonction des signes d'hyperœstrogénie qui peuvent être associés avec le THS. La persistance des troubles doit amener à augmenter progressivement la posologie, la survenue de signes d'hyperœstrogénie doit inversement amener à en baisser la posologie ou à s'orienter vers une combinaison œstroprogestative de climat légèrement différent.

- Il paraît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement une fois par an, à l'aide d'une fenêtre thérapeutique (aucune attitude n'ayant été étudiée ou ne faisant l'objet d'un consensus) :

- soit en réduisant progressivement la dose d'œstrogène administrée ;
- soit en suspendant quelques semaines le traitement.

La réapparition des troubles et la confirmation par la patiente de sa volonté de poursuivre le traitement feront reprendre le traitement. À titre indicatif, des données observationnelles (E3N et méta-analyse d'Oxford) indiquent qu'en moyenne, la durée de prescription des traitements est, selon les traitements, de l'ordre de 2 ou 3 ans (5,18), et qu'environ 1 femme sur 4 reprenait son traitement suite à son arrêt du fait de la publication de données sur la tolérance des THS.

▪ **Les THS ont-ils un effet sur les troubles urinaires ?**

Une étude de cohorte indique que les THS, quels qu'ils soient, semblent augmenter le risque de développer une incontinence urinaire (19). Une méta-analyse récente (20) indiquait cependant sur la base initiale de 15 essais comparant œstrogène et placebo que les œstrogènes pourraient avoir un effet bénéfique dans le traitement des incontinences urinaires, les chiffres n'étaient cependant significatifs que pour les mesures subjectives et devenaient non significatifs dès que l'étude se limitait à des critères d'efficacité objectifs.

▪ **Les THS ont-ils un effet sur les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, et les troubles cognitifs ?**

L'essai WHI indique que les troubles du sommeil sont améliorés par le THS œstroprogestatif (21) (niveau de preuve 1). L'effet du traitement sur la dépression ne semble par contre pas démontré.

Une revue systématique de la littérature indique qu'il existe peu d'arguments permettant d'attribuer au THS un effet sur les fonctions cognitives (22). En ce qui concerne la démence, l'effet positif suggéré par de nombreuses études d'observation, tel que l'ont rapporté de nombreuses revues systématiques (12,23-25) et l'exposé du Dr Claudine Berr lors de l'audition publique (5), n'a pas été confirmé par l'essai WHIM'S (femmes âgées de 65 ans et plus) qui, au contraire, a montré un risque significatif de démence chez les femmes de plus de 65 ans traitées par THS (26).

L'analyse des effets des THS sur la démence est traitée dans le chapitre cardio-vasculaire.

▪ **Les THS ont-ils un effet sur la qualité de vie ?**

La commission a analysé plusieurs études randomisées évaluant l'effet du THS comparé à un placebo sur la qualité de vie globale, mesurée avec différentes échelles. Dans toutes ces études, les femmes présentaient, par ailleurs, différents troubles du climatère. Dans l'étude WHI (21), portant sur 16 608 femmes d'un âge moyen de 63 ans, le THS n'a, globalement, pas d'effet significatif sur les différentes dimensions de la qualité de vie, alors qu'il améliore le sommeil et certains symptômes physiques tels que la douleur.

Dans l'étude HERS (27) portant sur des femmes de moyenne d'âge 67 ans, souffrant de maladies coronariennes, la qualité de vie a été étudiée selon 4 dimensions : fonctionnement physique, santé mentale, énergie/fatigue, dépression. Dans cette population très spécifique, la qualité de vie, globalement, diminue en 3 ans, sauf pour les symptômes dépressifs. Sur les femmes qui souffraient de bouffées de chaleur était observé un effet positif du THS sur les dimensions psychologiques de la qualité de la vie. D'autres essais contrôlés randomisés ont été menés en Europe (28-30). Ces essais montrent des effets positifs du traitement sur la qualité de vie. Dans ces études, à la fois les symptômes climatériques et la qualité de vie sont améliorés. Mais on ne dispose pas de données sur l'effet du THS sur la qualité de vie chez les femmes n'ayant pas de troubles du climatère.

Il apparaît donc difficile de conclure concernant les effets du THS du point de vue de la qualité de la vie, indépendamment de la présence de symptômes. Bien que de nombreux outils de qualité de vie dans la ménopause (spécifiques ou génériques) soient disponibles et validés, ils diffèrent le plus souvent d'une étude à une autre et reprennent les dimensions spécifiques des troubles de la ménopause, ce qui rend difficile l'interprétation sur cet aspect.

Quelle est la place du THS par rapport aux autres traitements disponibles ?

Au regard de la revue réalisée par le Pr Serge Rozenberg (5), aucun autre traitement disponible n'est satisfaisant et ne peut être proposé en alternative des THS dans le traitement des troubles du climatère.

La supériorité de la tibolone -seul traitement hormonal à activité androgénique faible- sur la sexualité par rapport aux autres THS, suggérée par certaines études, reste à confirmer ; mais les études portent sur des effectifs réduits (31).

Bien que probablement non dénuées d'efficacité (32), les préparations à base de phyto-œstrogènes ne disposent pas, à l'heure actuelle, d'une AMM dans le traitement des troubles du climatère. Ces produits sont en cours d'évaluation par l'Afssa et l'Afssaps.

Conclusion : *L'indication du THS n'est pas remise en question dans le traitement des troubles du climatère, en particulier dans les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les sudations nocturnes. Le THS est efficace dans l'amélioration de la qualité de vie en relation avec les symptômes liés à la ménopause (niveau de preuve 1) ; il n'est pas démontré qu'il le soit en l'absence de symptômes du climatère. Les*

études ne permettent pas de conclure à un effet positif ou négatif des THS sur l'incontinence urinaire (niveau de preuve 2).

III. EFFETS SUR LA SURVENUE DE CANCERS

Quatre risques de cancers ont été évalués par la commission, ils concernent les cancers du sein, de l'endomètre, des ovaires et les cancers colorectaux.

III.1. Cancer du sein

▪ Y a-t-il un sur-risque de cancer du sein associé à la prise d'un THS ?

Six études prospectives de bon niveau de preuve ont été retenues dans la littérature, qui permettent de répondre à la question (cf. tableau 2). Elles comprennent la méta-analyse dite d'Oxford sur 51 études (18), 3 essais contrôlés randomisés américains (33-35) et 2 études de cohorte, une anglaise, la *Million women study* (MWS) (36) et une française, l'étude « E3N » (5). Cette dernière a été présentée lors de l'audition publique et est jugée d'excellente qualité, compte tenu de sa méthodologie, des ajustements réalisés et des biais évités. Les niveaux de risque rapportés dans ces études sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2. Risque relatif de cancer du sein lié à la prise d'un THS. Variation en fonction du type de produits et avec la durée d'utilisation (= ou < 5 ans).

1 ^{er} auteur, année (Réf.)	Type d'étude	Nombre de femmes THS/non-THS	Œstrogènes seuls	Traitement œstroprogestatif	Toutes utilisatrices
CGHFBC [‡] , 1997 (18)	Méta-analyse dite d'Oxford 51 études	52 705/ 108 411	< 5 ans = 0,99 [0,08]† = 5 ans = 1,34 [0,09]†	< 5ans = 1,15 [0,19]† = 5ans = 1,53 [0,33]†	1,14 [0,031]† (p=0,00001) > 5ans=1,35 [1,21-1,49]
Hulley, 2002 (33)	ECR « HERS I+II »	1 380/ 1 383 (placebo)		1,27 [0,84-1,94] (ECE+MPA)	
Chlebowski, 2003 (34)	ECR « Women's health initiative » Suivi : 5,2 ans	8 506/ 8 102 (placebo)		1,24 [1,01-1,54] (ECE+MPA)	
The WHI Steering Committee, 2004 (35)	ECR « Women's health initiative » "œstrogène seul" Suivi : 6,8 ans	5 310/ 5 429 (placebo)	0,77 [0,59-1,01] [§]		
Beral, 2003 (36)	Cohorte « Million women study » Suivi : 2,6 ans (incidence)	1 084 110	1,30 [1,22-1,38] [§] < 5ans : 1,21 [1,07-1,37] > 5ans : 1,34 [1,23-1,40]	2,00 [1,91-2,09] < 5ans : 1,70 [1,56-1,86] > 5ans : 2,21 [2,06-2,36]	1,43 [1,36-1,50]
Clavel, 2004 (5)	Cohorte « E3N » Suivi : 5,8 ans	29 420/ 25 128	1,1 [0,8-1,6] [¶]	1,3 [1,1-1,5] [¶]	

ECR : essai contrôlé randomisé

*80 % utilisent des œstrogènes seuls et durée moyenne égale à 11 ans.

§ Indépendamment de la durée d'utilisation.

¶ moins de 5 ans (2 à 3 ans d'utilisation en moyenne en fonction des traitements).

† les chiffres entre crochets correspondent à la déviation standard. Les chiffres indiqués correspondent à un usage dans les 5 dernières années.

‡ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

Pris dans leur ensemble, ces résultats indiquent que les œstrogènes, qu'ils soient oraux ou transdermiques, associés aux progestatifs (essentiellement synthétiques) augmentent le risque relatif de 1,3 à 2 environ pour des durées d'utilisation supérieures à 5 ans (niveau de preuve 1), ce qui représente 4 à 6 cas supplémentaires sur 1 000 femmes traitées pendant 5 ans. Les études sont discordantes s'agissant de l'effet des THS par œstrogènes seuls : 2 études, la WHI et E3N, rapportent un risque non significativement différent de celui de la population des femmes qui ne prenaient pas de THS, 2 autres études, la méta-analyse d'Oxford et la MWS, rapportent un sur-risque significatif de cancer du sein, notamment pour des durées d'utilisation de plus de 5 ans. À titre indicatif, l'étude MWS rapportait également que les utilisatrices de tibolone avaient aussi un sur-risque de cancer du sein (RR = 1.45 [1,25-1,67]) (36).

Conclusion : *Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS œstroprogestatif (niveau de preuve 1). Les études sont discordantes et ne permettent pas de conclure si les œstrogènes seuls majorent le risque de cancer du sein (niveau de preuve 1).*

- **Le sur-risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'un THS œstroprogestatif varie-t-il avec le type d'œstrogènes et de progestatifs utilisés ?**

Deux des études retenues ont analysé cet aspect : la MWS ne retrouve pas de différence de risque relatif en fonction des œstrogènes et des progestatifs utilisés (ni leur dose !) (36). Dans cette étude les œstrogènes étudiés étaient les œstrogènes conjugués équins et le 17 β -estradiol (et non l'« éthinyloestradiol »). L'étude E3N confirme ces données sauf pour ce qui concerne la combinaison de progestérone micronisée avec des œstrogènes transdermiques/percutanés (pour laquelle on ne retrouve pas de sur-risque) (tableau 3).

Tableau 3. Risque de cancer du sein en fonction du type de progestatif utilisé et de la durée d'utilisation du THS. Données de l'étude française E3N, présentée lors de l'audition publique (5). N = 54 548 femmes.

Nature THS œstro- progestatif	Durée d'utilisation						Test de tendance (p)		
	Moins de 2 ans		De 2 à 4 ans		= 4 ans		Total		
	Cas	RR (IC95)	Cas	RR (IC95)	Cas	RR (IC95)	Cas	RR (IC95)	
Œstrogènes transdermiques/percutanés									
Progestérone micronisée	26	0,9 (0,6-1,4)	13	0,7 (0,4-1,2)	16	1,2 (0,7-2,0)	55	0,9 (0,7-1,2)	0,9
Progestatifs de synthèse	95	1,6 (1,3-2,0)	57	1,4 (1,0-1,8)	35	1,2 (0,8-1,7)	187	1,4 (1,2-1,7)	0,3
Œstrogènes oraux									
Progestatifs de synthèse	36	1,2 (0,9-1,8)	27	1,6 (1,1-2,3)	17	1,9 (1,2-3,2)	80	1,5 (1,1-1,9)	0,07

On peut objecter que l'étude E3N manquait cependant d'un groupe de comparaison comprenant la combinaison de progestatifs micronisés avec des œstrogènes oraux, ce qui aurait permis de dissocier cet effet d'un éventuel effet dû à la voie

transdermique. Cependant l'ensemble des données publiées, dont celles de l'étude E3N elle-même (cf. autres bras), converge pour montrer que le risque ne varie pas avec la voie d'administration de l'œstrogène (cf. chapitre correspondant). Malgré tout, aucune comparaison n'était réellement faite entre les groupes (les données communiquées ne permettent pas d'avancer des résultats) et seul un essai contrôlé randomisé permettrait de conclure sur ce point.

Conclusion : *Des données suggèrent que le sur-risque de cancer du sein lié au THS œstroprogestatif pourrait varier en fonction du type de progestatif mais ces données nécessitent d'être confirmées (niveau de preuve 4). Aucune des données disponibles ne permet de présager d'une différence d'effet entre les œstrogènes équinés et le 17- β estradiol utilisé en France (accord professionnel).*

▪ **Le sur-risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'un THS œstroprogestatif varie-t-il avec la voie d'administration ?**

L'étude MWS ne retrouve pas non plus de variation de risque en fonction de la voie d'administration (36). L'étude E3N indique (cf. tableau précédent) que pour un même type de progestatifs (les progestatifs de synthèse), il ne semble pas y avoir de différence en fonction de la voie orale ou de la voie transdermique/percutanée (5).

Conclusion : *Aucune différence n'est démontrée en fonction de la voie d'administration (orale, extradigestive) (niveau de preuve 2).*

▪ **Le sur-risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'un THS œstroprogestatif varie-t-il avec la durée d'utilisation ? Existe-t-il une durée d'utilisation « sans risque » ?**

Dans l'étude MWS, on retrouve une augmentation significative du risque en fonction de la durée d'utilisation dès la première année pour les THS œstroprogestatifs (36). Ce risque passe pour les actuelles utilisatrices de 1,45 [1,19-1,78] pour une durée d'utilisation de moins d'1 an à 2,31 [2,08-2,56] pour les utilisatrices de plus de 10 ans. Pour les utilisatrices de THS par œstrogènes seuls, il passait de 0,81 [0,55-1,20] pour moins d'1 an d'utilisation à 1,37 [1,22-1,54] pour plus de 10 ans d'utilisation. Dans l'étude E3N, les traitements étaient pris en moyenne, en fonction des types de traitements, pour une durée de l'ordre de 2 à 3 ans. Les données du tableau précédent, indiquent que le sur-risque est déjà apparent pour les traitements de moins de 2 ans. Dans la méta-analyse d'Oxford, qui comprend un grand nombre d'études avec œstrogènes seuls, le risque augmente, tous THS confondus, en moyenne de 2,3 % par an lorsque l'ancienneté du traitement date de moins de 5 ans (1,023 [1,011-1,036]) (18). Les augmentations étaient significatives pour des durées d'utilisation = 5 ans. Dans l'essai WHI avec THS œstroprogestatif, l'augmentation de l'incidence des cancers dans le bras THS relativement au placebo ne démarre qu'après plus de 4 ans de suivi, cependant cela ne permet de définir une durée sans risque d'utilisation dans la mesure où une partie des cancers qui surviennent après ces 4 ans peut avoir débuté avant ces 4 ans, en lien avec l'utilisation du THS (34).

Conclusion : *Le sur-risque de cancer du sein augmente avec la durée du traitement. Il n'est pas possible de déterminer une durée de traitement sans sur-risque lié au THS. Celui-ci est formellement démontré pour une durée d'utilisation supérieure à 5 ans (niveau de preuve 2).*

▪ **Combien de temps le sur-risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'un THS œstroprogestatif persiste-t-il à l'arrêt du THS ?**

Dans l'étude MWS, sans distinction du type de THS utilisé, le risque de cancer du sein retombait à 1.04 [0.95-1.12] dans les 5 ans qui suivaient l'arrêt du THS (36). Dans la méta-analyse d'Oxford, qui comprend un grand nombre d'études avec œstrogènes seuls, pour les femmes qui avaient arrêté leur THS (quel qu'il soit) depuis 5 ans au moins, le risque relatif était de 1,07 [0,97-1,18], c'est-à-dire non significatif (18). Cependant, pour les femmes ayant arrêté leur THS et dont la dernière utilisation datait de moins de 5 ans, le risque relatif était déjà non significatif à 1,10 [DS : 0,063]. Chez les femmes dont l'utilisation d'un THS datait de moins de 5 ans (y compris les utilisatrices en cours) ce risque augmente avec la durée d'utilisation (significatif au-delà de 5 ans d'utilisation).

Conclusion : *Le sur-risque de cancer du sein retombe à une valeur proche du risque des non-utilisatrices dans les 5 ans qui suivent l'arrêt du THS, la persistance du risque dépendant de la durée d'utilisation (niveau de preuve 2).*

▪ **Le sur-risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'un THS œstroprogestatif varie-t-il avec la nature séquentielle ou continue du schéma d'administration ?**

Une revue de la littérature (37) réalisée en 2003 identifiait 7 études qui traitaient de cet aspect, dont 2 études de cohorte (38,39) et 5 études cas-témoins (40-44). Les résultats rapportés étaient discordants entre les études et ne permettaient pas de conclure. La MWS a également étudié cet aspect et montre que le risque est augmenté aussi bien dans l'administration séquentielle que continue. Une méta-analyse présentée par le Dr Geneviève Plu-Bureau lors de la réunion Inserm (4) du 26 mars 2004 indiquait que, sur l'ensemble, la différence ne semblait pas significative. L'étude E3N n'a pas étudié directement cet aspect mais il pourrait peut-être en partie l'être, *a posteriori*, à partir des noms des produits enregistrés.

Conclusion : *Aucune différence n'est démontrée en fonction du schéma d'administration séquentiel ou continu.*

▪ **Le sur-risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'un THS œstroprogestatif varie-t-il avec l'utilisation antérieure d'un progestatif en période de périménopause ou d'une contraception orale ?**

Les données de la méta-analyse d'Oxford ne montrent pas de différence significative du sur-risque de cancer du sein lié au THS en fonction de l'utilisation antérieure pendant plus de 10 ans ou pendant moins de 10 ans d'une contraception orale (18). Dans l'étude WHI avec THS œstroprogestatif, aucune interaction significative n'était notée en fonction de la durée d'une contraception orale antérieure ($p = 0,31$) (34). Les autres études observationnelles de la littérature ne permettent pas de répondre à la question. Aucune donnée n'est disponible sur une éventuelle interaction entre THS et la prise antérieure de progestatifs en période de périménopause.

Conclusion : Les études ne permettent pas d'établir une interaction éventuelle entre l'utilisation antérieure d'un progestatif en période de périménopause ou d'une contraception orale et le THS vis-à-vis de la survenue du cancer du sein.

▪ **Peut-on prescrire un THS chez une femme qui a des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ?**

Une méta-analyse (45) datant de 2002 sur la base de 9 études de cohortes et d'un essai contrôlé randomisé pilote (faible effectif) concluait à l'absence de sur-risque de récurrence du cancer chez les femmes utilisatrices d'un THS mais concluait surtout à la nécessité d'essais contrôlés randomisés. L'essai pilote mettait en évidence un sur-risque, mais non significatif. Récemment deux essais prospectifs (46,47) ont été réalisés et ont montré un sur-risque de récurrence associé au THS au sein d'un échantillon de femmes qui avaient déjà un antécédent personnel de cancer du sein. Aucun argument n'est apporté par la littérature pour ce qui est des antécédents familiaux, hormis les résultats de la méta-analyse d'Oxford, qui ne retrouvaient pas de différence significative en fonction des antécédents familiaux (18).

Conclusion : Le THS est formellement contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein (niveau de preuve 1). La littérature n'apporte pas d'information suffisante pour les antécédents familiaux liés ou non à une forme génétique de la maladie.

▪ **Le pronostic des cancers apparus sous THS est-il différent ?**

Cette question peut être envisagée de plusieurs manières :

- les cancers survenant sous THS sont-ils plus étendus au diagnostic ?
- les cancers survenant sous THS ont-ils des facteurs biologiques et histopronostiques différents des autres ?
- la mortalité par cancer du sein est-elle plus élevée pour les utilisatrices d'un THS que pour les non-utilisatrices ?

- Les cancers survenant sous THS sont-ils plus étendus au diagnostic ?

L'essai contrôlé WHI indique que, à surveillance équivalente dans les deux bras, le sur-risque de tumeur est associé à la découverte de cancers plus étendus sous THS, notamment au niveau de leur taille (1,7 cm vs. 1,5 cm, $p = 0,04$) (34). La différence concernant l'envahissement ganglionnaire (26,9 % vs. 15,8 %) était proche de la significativité ($p = 0,08$) (au total les stades non localisés étaient plus fréquents sous THS : 25,4 % vs. 16,0 %, $p = 0,048$).

Inversement, un grand nombre d'études observationnelles indiquent dans leur majorité que les tumeurs semblent moins étendues. Ainsi la méta-analyse d'Oxford rapporte une moindre extension ganglionnaire (RR = 0,82 [DS : 0,060]) et moins de métastases d'emblée (RR = 0,54 [DS : 0,173]) (18). Comme l'indiquent une revue récente de la littérature (48) et la revue réalisée pour la séance publique par le Dr Brigitte Séradour (5), les résultats apportés par les études observationnelles qui ont suivi, réalisées notamment dans le cadre de dépistages du cancer du sein, indiquent que ces cancers sont le plus souvent moins étendus et sinon d'extension comparable (sur des critères de taille tumorale, d'envahissement ganglionnaire et donc de stade). Ces données ne sont cependant pas nécessairement contradictoires avec celles de l'étude WHI car elles pourraient révéler l'effet d'un meilleur suivi pour les femmes prenant un THS par rapport à celles qui n'en prennent pas. Deux études,

dont une réalisée dans les centres d'examens de santé en France, indiquent par exemple que les femmes sous THS sont plus assidues au dépistage du cancer du sein que les autres, un plus grand nombre d'entre elles ayant eu une mammographie dans les 2 dernières années (49,50).

- Les cancers survenant sous THS ont-ils des facteurs biologiques et histopronostiques différents des autres ?

Dans l'essai contrôlé WHI « œstroprogestatif », le grade, la nature « invasive » des cancers canaux ou lobulaires et le nombre de cancers positifs aux œstrogènes (ER+) ou à la progestérone (PR+) étaient comparables dans les deux groupes (34).

Dans la pratique, un grand nombre d'études observationnelles suggèrent que les tumeurs diagnostiquées pourraient être de meilleur pronostic :

- En termes de **grade**, les 2 revues citées précédemment (5,48) indiquent ainsi que les études observationnelles rapportent une diminution des grades III (les études identifiées par la commission convergent toutes en ce sens sans être toutes significatives). Ceci est notamment le cas pour les cancers d'intervalle (51,52).
- En termes de **type histologique**, les études identifiées dans les 2 revues citées précédemment (5,48) convergent vers un sur-risque de diagnostic de cancer invasif du sein, associé au THS, plus élevé pour les cancers lobulaires que pour les cancers canaux et sur une augmentation du nombre de cancers canaux *in situ*.
- En termes de positivité vis-à-vis des **récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone**, et d'après les 2 revues déjà citées (5,48), les données des études semblent légèrement discordantes. Bien que des différences puissent être notées dans un sens ou dans l'autre, une majorité d'entre elles ne rapportaient pas de différence significative d'après cette revue, probablement en raison d'un manque de puissance. L'étude retenue de taille d'échantillon la plus importante portait sur une série de 1 105 cas consécutifs et rapportait un taux significativement plus bas de cancers ER+ et de cancers PR+ (53). Plus récemment une étude menée en population, sur un échantillon de 374 465 femmes participant au dépistage par mammographie aux États-Unis, rapportait un taux plus élevé de cancers du sein ER+ chez les utilisatrices d'œstroprogestatifs traitées depuis plus de 5 ans que chez les non-utilisatrices ($RR_{ER+} = 1,72 [1,55-1,90]$ vs. $RR_{ER-} = 0,89 [0,77-1,03]$) (54). Enfin, une dernière étude, cas-témoins, récente (975 cas/1 007 témoins) retrouvait un taux significativement plus élevé de cancers du sein ER+/PR+ pour les utilisatrices de THS œstroprogestatifs et non significatif pour les utilisatrices de THS par œstrogènes seuls (55) ; aucune différence significative n'était notée pour les cancers ER+/PR-.
- Les marqueurs de la prolifération n'ont pas été étudiés par la commission.

- La mortalité par cancer du sein est-elle plus élevée pour les utilisatrices d'un THS que pour les non-utilisatrices ?

Une revue systématique portant sur 10 études observationnelles indiquait que les résultats concernant la mortalité par cancer du sein associée au THS étaient hétérogènes (56). Sept études sur 10 rapportaient un moindre risque de mortalité par cancer du sein sous THS. Cette réduction semblait moindre chez les femmes traitées longtemps et suivies de manière prolongée. Aucune des études qui rapportaient un risque augmenté de mortalité spécifique par cancer du sein ne

donnait de chiffres statistiquement significatifs. Depuis, l'étude MWS a rapporté un sur-risque de mortalité par cancer du sein chez les femmes encore en cours de traitement $RR = 1,22 [1,05-1,41]$. *Ce résultat est cependant difficilement interprétable car il ne permet pas de différencier si l'excès de mortalité est la résultante de l'excès de cancers du sein ou s'il résulte d'un pronostic plus péjoratif des tumeurs découvertes sous THS.* Dans l'essai HERS II, la mortalité par cancer n'était statistiquement pas différente entre les deux bras THS et placebo ($RR = 1,17 [0,78-1,75]$) (33).

Conclusion : *Dans l'étude WHI, le sur-risque lié au THS est associé, pour une surveillance équivalente dans les 2 bras, au diagnostic de stades plus avancés chez les utilisatrices de THS œstroprogestatifs que chez les non-utilisatrices (niveau de preuve 1). Dans les études observationnelles, il apparaît cependant que les cancers diagnostiqués chez les utilisatrices de THS sont souvent moins étendus (sur des critères de taille, d'envahissement ganglionnaire et plus globalement de stade) (niveau de preuve 2). Cette différence n'est pas nécessairement contradictoire avec les résultats précédents, dans la mesure où dans les études observationnelles ce résultat pourrait, par exemple, résulter en partie d'un meilleur suivi des utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices.*

Bien qu'aucune différence significative entre utilisatrices de THS et non-utilisatrices ne soit mise en évidence dans l'étude WHI s'agissant des caractéristiques biologiques et histo-pronostiques, les études observationnelles indiquent que les tumeurs pourraient présenter des caractéristiques biologiques et histo-pronostiques plus favorables, notamment en termes de la moindre fréquence de grade III chez les utilisatrices de THS (niveau de preuve 2). Une partie des études suggère également que ces cancers pourraient être hormonodépendants (niveau de preuve 3).

▪ **Le THS retarde-t-il le diagnostic mammographique ?**

Il s'agit d'un aspect qui fait consensus dans la littérature. Les THS œstroprogestatifs augmentent la densité radiologique des seins dans 5 à 25 % des cas. La diminution de la sensibilité de la mammographie entraîne une augmentation des cancers d'intervalle en particulier lorsque celui-ci est supérieur à 2 ans. L'ensemble des données (essais randomisés, cohortes) rapportées par Greendale *et al.* (57) suggère que l'utilisation des œstrogènes seuls n'est pas associée à une augmentation de la densité mammaire (niveau de preuve 2).

D'après les données de Kavanagh *et al.* (58) et celles des études regroupées en marge de son étude, les THS entraînent une diminution de la sensibilité de la mammographie (ceci joue particulièrement dans le cadre d'un dépistage systématisé avec une ou deux incidences sans autres examens) (tableau 4) (niveau de preuve 2). Deux des études citées rapportent une meilleure sensibilité lorsque le dépistage est réalisé avec un intervalle de 1 an par rapport à un intervalle de 2 ou de 3 ans. Cependant la commission n'a pas à sa disposition toutes les études permettant d'établir une évaluation complète de l'opportunité de réduire le délai entre deux mammographies successives, et ne dispose en particulier pas de données médico-économiques.

Conclusion : *Chez 5 à 25 % des femmes, il existe une augmentation de densité mammaire engendrée par la prise d'un THS œstroprogestatif (niveau de preuve 2). Cette augmentation peut gêner le diagnostic, conduire à une diminution de sensibilité*

de la mammographie et pourrait être responsable d'un retard au diagnostic. La réalisation d'une échographie ou la réduction de l'intervalle entre les mammographies pourraient être envisagées. Ces stratégies n'ont pas été évaluées dans ce cadre.

Tableau 4. Effets des THS sur la sensibilité de la mammographie pour le diagnostic du cancer du sein (58).

1 ^{er} auteur, (réf.)	année	Intervalle /Dépistage	Sensibilité mammographie	
			Sans THS % (IC95)	Avec THS % (IC95)
Cohen, 1997 (59)		2	82 [79-86]	71 [60-81]
Kavanagh, 2000 (58)		1	93 [91-96]	84 [77-90]
		2	80 [76-84]	64 [57-72]
Laya, 1995 (60)		1	94 [80-99]	69 [38-91]
Litherland, 1999 (61)		1	96 [95-97]	90 [86-94]
		3	76 [73-78]	60 [53-68]
Rosenberg, 1998 (62)		1	83 [76-90]	68 [58-77]
Séradour, 1999 (63)		3	93 [90-95]	71 [60-82]

III.2. Cancer de l'endomètre

- **Les œstrogènes utilisés seuls et les traitements œstroprogestatifs augmentent ils le taux de cancers de l'endomètre ?**

Le sur-risque de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation d'un THS par œstrogène seul est identifié depuis longtemps et a conduit dans la pratique française à prescrire très majoritairement chez les femmes qui n'ont pas eu d'hystérectomie un progestatif afin de diminuer ce sur-risque de cancer de l'endomètre.

Deux essais contrôlés randomisés récents ont démontré l'absence de sur-risque de cancer de l'endomètre lié à l'utilisation du traitement combinant œstrogènes conjugués équin et acétate de médroxyprogestérone, les femmes étant suivies 5 ans (33,64). Leurs effets sont détaillés dans le tableau ci-dessous. Les données vont même dans le sens d'un effet protecteur par rapport au risque du cancer de l'endomètre.

Sur le rôle des œstrogènes, une première méta-analyse (65) portant sur 29 études et datant de 1995 indique que le risque relatif varie avec la durée d'utilisation passant de 1,4 [1,0 à 1,8] pour une durée d'utilisation de moins d'1 an à un risque relatif de 9,5 [7,4-12,3] pour une durée de plus 10 ans. Dans cette méta-analyse la différence de mortalité par cancer de l'endomètre entre utilisatrices et non-utilisatrices d'un THS par œstrogènes seuls n'était pas significative (RR = 2,7 [0,9-8,0]). À titre informatif, une seconde méta-analyse de la *Cochrane Library* datant de 1999 et portant sur 23 essais contrôlés randomisés portait sur le risque d'hyperplasie lié au THS par œstrogènes seuls (66). Les études répertoriées prenaient en compte à la fois l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre. Les conclusions des auteurs étaient que l'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls était associée à une augmentation significative des risques d'hyperplasie, ces risques augmentant avec la durée du traitement. Les *odds ratios* s'élevaient de 5,4 [1,4-20,9] pour 6 mois de traitement à 16,0 [9,3-27,5] pour 36 mois de traitement. Les auteurs mentionnaient que dans l'essai PEPI, 62 % des femmes qui prenaient un THS par œstrogènes seuls avaient une forme d'hyperplasie contre seulement 2 % dans le groupe placebo (67). Aucune donnée n'était disponible en 1999 pour les THS à faible dose. Une étude cas-témoins

plus récente indiquait que l'odds ratio de cancer de l'endomètre pour une administration orale de 1 à 2 mg d' « estriol » était pour plus de 5 ans d'utilisation de 3,0 [2,0-4,4], alors qu'une formulation vaginale à base du même progestatif n'avait qu'un odds ratio de 1,2 [0,8-1,9], ce qui suggère qu'il pourrait y avoir des risques moindres à l'aide de dosages plus faibles et avec des formulations vaginales.

Tableau 5. Risque relatif de cancer de l'endomètre lié au THS.

1 ^{er} auteur, année	Type d'étude	Nombre de femmes THS/non-THS	Œstrogènes seuls	Traitement œstroprogestatif
Grady, (65) 1995	Méta-analyse 29 études		< 1 ans : 1, 4 [1,0-1,8] 1-5 ans : 2,8 [2,3-3,5] 5-10 ans : 5,9 [4,7-7,5] >10 ans : 9,5 [7,4-12,3]	
Hulley, (33) 2002	ECR « HERS I+II »	1 380/ 1 383 (placebo)		0,25 [0,05-1,18] (ECE + MPA)
Anderson, (64) 2003	ECR « Women's health initiative »	8 506/ 8 102 (placebo)		0,81 [0,49-1,36] (ECE + MPA)

ECR : essai contrôlé randomisé

Conclusion : *Le THS par œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 1). L'utilisation d'un traitement continu associant un progestatif et un œstrogène n'est pas associée à un sur-risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 1). L'absence de traitement hormonal ne supprime pas le risque de cancer de l'endomètre qui augmente avec l'âge.*

- **Existe-t-il des variations du risque de cancer de l'endomètre en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu) pour les THS œstroprogestatifs ?**

La revue réalisée par le Dr Françoise Clavel pour l'audition publique a permis d'identifier 5 études récentes pour répondre à cette question (5,68-72). D'après ces données, l'utilisation d'un traitement œstroprogestatif séquentiel était associée à un sur-risque de cancer de l'endomètre qui augmente lorsque le nombre de jours par cycle avec progestatif diminue. Dans les études rapportées, le sur-risque de cancer de l'endomètre variait de 2 à 3 lorsque le progestatif était associé moins de 10 jours par mois (jusqu'à 16 jours par mois dans l'une des études), il était non significatif dans les études rapportées pour une adjonction de progestatifs de 10 à 21/24 jours par mois (>16 jours dans une étude).

Conclusion : *L'association d'un progestatif à un œstrogène diminue le risque en séquentiel et l'annule lorsque le traitement est continu.*

III.3. Cancer des ovaires

L'essai contrôlé randomisé de la WHI « œstroprogestatif » (64) ne montrait pas de différence significative entre utilisatrices et non-utilisatrices de THS vis-à-vis du cancer des ovaires (RR = 1,58 [0,77-3,24]).

Trois méta-analyses ont également été identifiées dont la plus grande, portant sur 15 études, regroupait la quasi-totalité des études des 2 autres méta-analyses. La première (73) datant de 1998 et portant sur 8 cas-témoins et 1 cohorte rapportait un odds ratio de cancer des ovaires lié au THS (en majorité œstrogènes seuls) de 1,15 [1,05-1,27] pour toutes les utilisatrices, en cours ou anciennes. La deuxième (74) datant de 1999 et portant sur 4 études cas-témoins rapportait un odds ratio de 1,71 [1,30-2,25]. La dernière méta-analyse (75), datant de 2000 et regroupant au total 15 études cas-témoins et portant sur 6 000 cas concluait à une différence non significative entre utilisatrices et non-utilisatrices d'œstrogènes seuls, mais les études étaient hétérogènes. Les autres études identifiées dans la revue du Dr Françoise Clavel étaient également discordantes (5) ; l'étude « E3N » rapportait un risque non significatif (OR = 1,07 [0,57-2,01]), tous types histologiques confondus.

Conclusion : *Les études sont discordantes et semblent manquer de puissance. Elles ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque de cancer des ovaires liée au THS.*

III.4. Cancer colorectal

Les 2 essais contrôlés randomisés de la WHI « œstrogènes seuls » et « œstroprogestatifs » ont étudié la question (35,76). Un effet protecteur significatif n'a été retrouvé que pour les traitements œstroprogestatifs, l'effet semblant plus légèrement marqué pour le cancer du côlon que pour celui du rectum (cf. tableau 6). Par contre, les auteurs rapportaient également que chez les utilisatrices d'œstroprogestatifs, les cancers étaient plus étendus au moment du diagnostic. Ceci était significatif en termes d'envahissement ganglionnaire ($p = 0,002$) et de stade étendu (localisé/extension régionale ou métastase) ($p = 0,004$). Trois méta-analyses ont été identifiées dont 2 sont détaillées dans le tableau 6. La première était concordante avec les résultats de l'étude WHI qui rapportait un effet protecteur significatif des œstroprogestatifs dans le cancer du côlon et celui du rectum (77). La deuxième rapportait que les différents risques relatifs de cancers colorectal, du côlon et du rectum liés à l'utilisation d'œstrogènes seuls n'étaient pas significativement différents de 1 (78). La troisième rapportait des résultats significatifs sur le cancer du côlon (RR = 0,83 [0,72-0,97]), sans que cette significativité soit réellement interprétable puisque 2 études sur les 8 cohortes retenues ne concernaient pas les THS par œstrogènes seuls (79) (méta-analyse non détaillée dans le tableau).

Conclusion : *Le THS œstroprogestatif a un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal, qui semble plus marqué pour le cancer du côlon que le rectum (niveau de preuve 1). Chez les utilisatrices de THS œstroprogestatifs, ils sont cependant diagnostiqués à des stades plus avancés (niveau de preuve 1). Cet effet protecteur reste discuté pour les œstrogènes seuls (niveau de preuve 1).*

Les règles de dépistage du cancer du côlon restent identiques à celles de la population générale qu'il y ait ou non-prescription de THS

Tableau 6. Risques relatifs des cancers du côlon et du rectum liés au THS.

1 ^{er} auteur, année	Type d'étude	Nombre de femmes THS/non-THS	Œstrogènes seuls	Traitement œstrogéstatif
Chlebowski, 2004 (76)	ECR « <i>Women's health initiative</i> » (ECE + MPA)	8 506/ 8 102 (placebo)		Colorectal: RR = 0,61 (0,42-0,87) Côlon: RR = 0,54 [0,36-0,82] Rectum : RR = 0,66 [0,26-1,64]]
Fernandez, 2003 (77)	Méta-analyse			Côlon: OR = 0,7 [0,5-0,9] Rectum OR = 0,5 [0,3-0,8]
<i>The WHI Steering Committee</i> , 2004 (35)	ECR « <i>Women's health initiative</i> » (Œstrogènes seuls)	5 310/ 5 429 (placebo)	Colorectal : RR =1,08 [0,63-1,86]	
MacLennan, 1995 (78)	Méta-analyse 14 études		Colorectal : RR = 0,92 [0,74-1,15] Côlon : RR = 1,04 [0,80-1,35] Rectum : RR = 0,89 [0,46-1,74]	

ECR : essai contrôlé randomisé

IV. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Les études d'observation ont généralement montré un effet protecteur du THS sur le risque coronarien, tandis que les résultats concernant l'accident vasculaire cérébral étaient plus discordants. Les études d'observation étant soumises à certaines limitations méthodologiques, le groupe a pris le parti d'étudier quasiexclusivement les essais randomisés comparant les THS à un placebo (WHI « œstrogéstatif » (80-82), WHI « œstrogènes seuls » (35), HERS (83-86), ESPRIT (87), EVTET (88), PHASE (Papworth) (89), WEST (90)). Toutefois, le groupe a considéré l'étude cas-témoins ESTHER (91) et la méta-analyse de *l'US Preventive Services Task Force* (Miller *et al.*) (92) qui apportaient des informations additionnelles sur le rôle des progestatifs et la voie d'administration de l'œstrogène sur le risque de thrombose veineuse.

IV.1. Les femmes incluses dans les études réalisées aux États-Unis sont-elles comparables aux femmes françaises pour les facteurs de risque cardio-vasculaire ?

L'incidence des maladies cardio et cérébro-vasculaires est plus basse dans la population française que dans les populations du nord de l'Europe et des États-Unis (niveau de preuve 1). Mais, en règle générale, les personnes incluses dans les essais de prévention primaire ne sont pas représentatives de l'ensemble de la population et sont, le plus souvent, en meilleure santé que les personnes du même âge présentant des critères d'exclusion.

Nous ne disposons pas de la prévalence des différents facteurs de risque sur une population identique à celle de la WHI (étude décrite dans le paragraphe suivant) en termes d'âge (50-79 ans, âge moyen : 66,3 ans). Cependant, des données provenant du projet MONICA (93) et de l'étude des « 3 Cités » (94), et les données complémentaires fournies par les auteurs apportent des éléments de comparaison (tableau 7). Dans ces 2 études, les femmes ont été recrutées dans la population générale.

Par rapport à ces données, les femmes de la WHI ne semblent pas avoir une prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire plus élevée que celle des femmes de la population française, notamment en ce qui concerne la tension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie. Des différences existent par contre au niveau du poids (surpoids important des femmes de la WHI) et de la proportion de femmes ayant fumé dans le passé, tandis que la proportion de fumeuses actuelles est comparable.

Par ailleurs, dans l'étude WHI «Œstrogestatifs », l'incidence des événements cardio et cérébro-vasculaires n'est pas très élevée. En effet, l'ensemble des 3 registres français de l'étude MONICA montre que chez les femmes âgées de 55 à 64 ans, l'incidence des épisodes coronariens est de 0,11 % par an. Dans l'étude WHI pour la tranche d'âge 50-60 ans, l'incidence des maladies coronariens fatales et non fatales était de 0,17 % par an dans le groupe placebo. Aussi, ces deux populations font clairement partie de femmes à bas niveau de risque cardio-vasculaire selon les recommandations de l'*American Heart Association* (AHA) (95). En effet, le niveau de risque est considéré comme élevé si l'incidence annuelle est supérieure à 2%, intermédiaire si elle est comprise entre 1 et 2 % et faible si elle est inférieure à 1 %. La différence est plus importante entre l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans l'étude WHI et les données du registre d'AVC de Dijon, seules données françaises disponibles. Selon le registre des AVC de Dijon pour la période 1995-1997, l'incidence annuelle est de 0,05 % chez les femmes de 45-54 ans et 0,13 % pour les 55-64 ans (96) ; dans l'étude WHI, chez les femmes incluses dans le groupe placebo, cette incidence est de 1,0 % entre 50 et 59 ans et 2,3 % entre 60 et 69 ans.

Tableau 7. Prévalence de différents facteurs de risque cardio-vasculaire dans les populations françaises du projet MONICA (93) et de l'étude des 3 Cités (94)

	MONICA Echantillon de 1729 femmes de 35 à 64 ans	3 Cités Echantillon de 1287 femmes de 65 à 69 ans
Age moyen	49,7	67,7
SBP (mm Hg)	129	137,8
DBP (mm Hg)	80	81,9
HTA mesurée ou traitée (%)	24,7	62,6
Diabète rapporté ou traité (%)	7,9	5,1
BMI (kg/m ²)	25,9	24,7
Tabac		
- ex-fumeuses	18,4	15,4
- fumeuses actuelles	15,9	5,3
Hypercholestérolémie rapportée ou traitée (%)	33,7	37,3

Le groupe a considéré qu'il n'y avait pas de différence majeure entre les femmes de l'étude WHI et la population des femmes françaises en ce qui concerne le risque

cardio-vasculaire. Pour ce qui est du risque de maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE), il n'existe pas de données permettant de comparer ces deux populations. On peut seulement souligner que le surpoids est un facteur de risque de MVTE.

IV.2. Le risque coronarien est-il modifié par le THS ?

▪ *Prévention primaire*

Deux essais randomisés portant sur une large population permettent d'évaluer l'effet du THS sur le risque d'événement coronarien chez des femmes sans antécédent de coronaropathie. Ces essais, de la WHI, correspondent à 2 sous-études. La première, WHI « œstroprogestatif » (80-82) a concerné 16 608 femmes non hystérectomisées d'âge moyen 63,3 ans et la seconde, WHI « œstrogènes seuls » (35) 10 739 femmes hystérectomisées d'âge moyen 63,6 ans. Dans la première étude, les femmes ont reçu une association d'œstrogènes équin et d'acétate médroxyprogestérone en continu ou un placebo. Cet essai a été arrêté prématurément en raison d'un bilan bénéfice-risque défavorable au traitement.

A l'arrêt de l'essai (suivi moyen 5,2 ans), on observait 188 infarctus du myocarde (IDM) dans le groupe traité et 147 dans le groupe placebo : le risque relatif était de 1,24 [1,00-1,54]. Cette augmentation du risque d'événements coronariens lié au THS était indépendante de l'âge et de la présence de facteurs de risques vasculaires tels que l'existence d'une hypertension, d'un diabète, de l'indice de masse corporelle et de la consommation de tabac. Par contre, l'augmentation du risque d'événement coronarien lié au THS était significativement plus importante chez les femmes ayant un niveau de LDL-cholestérol élevé.

Chez les femmes prenant un THS, l'incidence annuelle des événements coronariens est de 0,37 % dans l'étude WHI « œstroprogestatif » et 0,49 % dans l'étude WHI « œstrogènes seuls ». Il s'agit donc un faible niveau de risque selon la définition de l'AHA citée précédemment.

Le sur-risque d'événement coronarien lié au THS n'augmentait pas avec la durée du traitement ; il semble même qu'il était plus élevé la première année avec un RR de 1,81 [1,09-3,01].

Dans la seconde étude « œstrogènes seuls » de la WHI, il n'y avait pas d'élévation du risque relatif d'événement coronarien (0,91 [0,75-1,12]).

▪ *Prévention secondaire*

Le THS a aussi été évalué en prévention secondaire chez 2 763 femmes coronariennes (âge moyen 66,7 ans) sur 4,1 ans dans l'étude HERS I. Les femmes recevaient un œstrogène équin et de l'acétate de médroxyprogestérone. Il y a eu 172 événements coronariens dans le groupe traité et 176 dans le groupe placebo (RR = 0,99 [0,80-1,22]). Il n'y a donc pas d'augmentation globale du risque sur 4 ans, mais on observe un sur-risque la première année (RR = 1,52 [1,01-2,29]).

L'essai randomisé PHASE a comparé un traitement œstroprogestatif transdermique au placebo chez 255 femmes âgées de 67 ans en moyenne et ayant des antécédents

coronariens. Durant le suivi de 30,8 mois, il y a eu 53 événements coronariens dans le groupe traité et 8 dans le groupe placebo (RR = 1,49 [0,93 – 2,36]).

L'étude randomisée ESPRIT, menée au Royaume-Uni chez 1 017 femmes coronariennes d'âge moyen 62 ans a comparé la valérate d'œstrogène au placebo. Durant le suivi de 24 mois, 62 événements coronariens sont survenus dans le groupe THS et 61 dans le groupe placebo (RR = 0,99 [0,70-1,41]).

Conclusion : *L'ensemble des études montre que le THS œstroprogestatif (WHI et HERS) ou œstrogènes seuls (WHI « œstrogènes seuls » et ESPRIT) n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne, aussi bien chez les femmes ayant un bas niveau de risque cardio-vasculaire (WHI) (niveau de preuve 1) que chez celles ayant des antécédents coronariens (HERS) (niveau de preuve 1). Il existe même une augmentation du risque coronarien sous traitement œstroprogestatif (niveau de preuve 1) dans la population WHI de femmes de 50 à 79 ans dont le risque cardio-vasculaire de base est bas. L'augmentation du risque coronarien liée au THS, appliquée à des femmes à faible risque de base, ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature (accord professionnel).*

Chez les femmes à haut risque cardio-vasculaire ayant déjà eu un accident coronarien, il n'existe globalement pas d'augmentation du risque coronarien lié au THS dans 3 essais randomisés ayant un suivi de 2 à 4 années (HERS, ESPRIT PHASE). Toutefois, l'étude HERS menée chez des femmes coronariennes a montré une augmentation du risque coronarien lié au THS durant la première année de traitement.

Conclusion : *L'augmentation du risque coronarien durant la première année de traitement incite à ne pas prescrire de THS ou à l'arrêter s'il est déjà utilisé, chez des femmes à haut risque coronarien (défini selon les recommandations en usage) en l'attente d'études scientifiques qui répondront plus précisément à cette question (accord professionnel).*

IV.3. Le risque d'accident vasculaire cérébral est-il modifié par le THS ?

▪ **Prévention primaire**

L'étude WHI « œstroprogestatif » a montré une augmentation du risque d'AVC lié au THS : 151 événements dans le bras traité et 107 dans le bras placebo (RR = 1,31 [1,02-1,68]). Il n'y a pas de variation significative du risque en fonction de la durée du traitement. 55 % de ces AVC ont entraîné un handicap modéré à très sévère. Le risque lié au THS est indépendant de l'âge et des autres facteurs de risque vasculaire. Le risque n'est pas expliqué par l'élévation des chiffres de pression artérielle systolique (PAS) observée dans le groupe traité (1,5 mm Hg en moyenne). Une augmentation du risque d'AVC était aussi observée dans l'essai WHI « œstrogènes seuls » : 158 dans le groupe traité contre 118 dans le groupe placebo (RR = 1,39 [1,10-1,77]).

▪ **Prévention secondaire chez des femmes ayant des antécédents cardio ou cérébro-vasculaires**

Dans l'essai randomisé ESPRIT, incluant 1 017 femmes âgées en moyenne de 62,6 ans, et avec des antécédents coronariens, on observe une élévation non significative

du risque d'AVC dans le groupe traité par œstrogènes : 10 dans le groupe traité contre 6 dans le groupe placebo (RR = 1,64 [0,60-4,47]).

Dans l'étude HERS, on n'observe pas d'augmentation significative du risque d'AVC dans le groupe traité : 108 dans le groupe traité contre 96 dans le groupe placebo (RR = 1,13 [0,85-1,48]).

Enfin, dans l'essai randomisé WEST, réalisé chez des femmes avec un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (n = 664), âgées en moyenne de 71 ans, le groupe traité par œstrogènes seuls n'avait pas d'augmentation du risque d'AVC : 63 dans le groupe traité contre 56 dans le groupe placebo (RR = 1,1 [0,8-1,6]).

Conclusion : *Le THS n'apporte pas de protection par rapport au risque d'accident vasculaire cérébral (niveau de preuve 1). Chez les femmes ayant un bas niveau de risque cardio-vasculaire, il existe même une augmentation du risque d'AVC sous traitement œstroprogestatif (niveau de preuve 1) et sous traitement par œstrogène seul (WHI œstrogènes seuls) (niveau de preuve 1).*

L'augmentation du risque cérébro-vasculaire liée au THS, appliquée à des femmes à faible risque de base, ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature (accord professionnel).

Chez des femmes coronariennes (HERS et ESPRIT) ou ayant eu un AVC ou AIT (WEST), il n'existe globalement pas d'augmentation du risque d'AVC ultérieur lié au THS (niveau de preuve 1).

Conclusions : *Bien que ces études ne montrent pas d'augmentation du risque cérébro-vasculaire lié au THS, les données concernant le risque coronarien incitent à ne pas prescrire de THS ou à l'arrêter s'il est déjà utilisé, chez des femmes à haut risque cardio-vasculaire (défini selon les recommandations en usage) (accord professionnel).*

IV.4. Le risque de maladie veineuse thrombo-embolique est-il modifié par le THS ?

Dans l'essai WHI «œstroprogestatif», il existe une augmentation significative du risque de MVTE : 151 événements dans le groupe traité et 67 dans le groupe placebo ; RR = 2,11 [1,58-2,82]. Cette augmentation du risque de MVTE est indépendante de la durée du traitement. Dans l'essai WHI « œstrogènes seuls », l'augmentation du risque n'est pas significative avec 101 événements dans le groupe traité et 78 dans le groupe placebo ; RR = 1,33 [0,99-1,79].

Chez les femmes ayant des antécédents coronariens de l'étude HERS, on a observé une augmentation significative du risque de MVTE : 34 événements dans le groupe traité et 13 dans le groupe placebo ; RR = 2,70 [1,4-5,0]. Dans cette étude, le risque de MVTE était particulièrement augmenté en cas de facteur de risque de MVTE (cancer, fracture du membre inférieur, hospitalisation pour raison médicale ou chirurgicale) aussi bien dans le groupe traité que dans le groupe placebo.

Une méta-analyse de 12 études dont 3 essais randomisés incluant l'étude HERS confirme la nette augmentation de la MVTE associée au THS avec un *odds-ratio*

global de 2,14 [1,64-2,81] (92). L'analyse des études ayant évalué le risque de MVTE en fonction de la durée du THS suggère même une augmentation plus importante du risque les 2 premières années (92).

L'étude EVTET (88) menée chez des 140 femmes ayant un antécédent de MVTE a montré une augmentation non significative du risque de MVTE : avec 8 (10,7 %) événements dans le groupe traité et 1 (2,3 %) dans le groupe placebo.

L'étude ESTHER a comparé 155 femmes ayant eu une MVTE à 381 témoins (âge moyen de 62 ans). La prise d'œstrogènes par voie orale est associée à une augmentation significative du risque de MVTE - OR = 3,5 [1,80-6,80], alors qu'il n'y a pas d'augmentation pour les œstrogènes par voie transdermique (OR = 0,90 [0,50-1,60]).

Conclusion : *Il existe une nette augmentation du risque de MVTE sous traitement œstroprogestatif (niveau de preuve 1). L'étude HERS, conduite chez des femmes ayant des antécédents coronariens suivies 4 ans, indique que ce risque ne varie pas en fonction de la durée du traitement (niveau de preuve 1). Dans toutes les études, l'incidence annuelle de la MVTE chez les femmes sous THS reste faible (de l'ordre de 0,36 % par an).*

Enfin, la voie transdermique semble offrir une plus grande sécurité vis-à-vis du risque de MVTE (niveau de preuve 3).

L'augmentation du risque de MVTE lié au THS appliquée à une population à faible risque de base de MVTE ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature (accord professionnel). Cette augmentation de risque appliquée à une population à haut risque de base de MVTE incite à ne pas prescrire ou à interrompre un THS en cours dans ces situations, tant que le risque de base est élevé (accord professionnel).

IV.5. Le risque de démence est-il modifié par le THS ?

L'excès de démence chez les femmes traitées pourrait être relié au sur-risque vasculaire de ces femmes et est donc abordé dans ce chapitre. Les études d'observation (cas-témoins, cohortes) ont généralement montré un effet protecteur du THS sur les fonctions cognitives et sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer. Ces éléments ont conduit à faire émerger l'hypothèse que le THS pourrait prévenir le risque de démence.

La prise d'un THS est liée à de multiples facteurs qui ne peuvent pas être tous pris en compte dans les études d'observation, et certains de ces facteurs peuvent influencer les fonctions cognitives.

L'essai WHI « œstroprogestatif » a étudié l'effet du THS sur le risque de survenue de démence, étude ancillaire du bras traitement œstroprogestatif de l'étude WHI (WHIMS (26)). Cet essai a porté sur 4532 femmes de plus de 65 ans suivies pendant 4,5 ans et a montré que le THS n'exerce pas d'effet protecteur sur le risque de survenue de démence. Au contraire, le risque de survenue de démence est significativement augmenté dans le groupe traité par rapport au groupe placebo : risque relatif de 2,05 [1,21-3,48]. Cette augmentation de risque est similaire quelle que soit la tranche d'âge ou le niveau d'éducation considéré.

Conclusion : *Le THS n'apporte pas de protection par rapport au risque de démence (niveau de preuve 1). Au contraire, chez les femmes de 65 ans et plus, le risque de démence est augmenté par le THS.*

L'augmentation du risque de démence liée au THS, appliquée à des femmes à faible risque de base de démence, c'est-à-dire de moins de 70 ans, ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature (accord professionnel).

Le risque de base plus élevé de développer une démence après l'âge de 70 ans incite à déconseiller l'utilisation du THS après cet âge.

IV.6. La mortalité cardio-vasculaire est-elle modifiée par le THS ?

L'étude WHI « œstrogénostatif » n'a pas montré de modification significative de la mortalité d'origine coronarienne liée au THS : 33 événements dans le bras traité et 26 dans le bras placebo (RR : 1,18 [0,70-1,97]). Il en est de même pour la mortalité liée aux AVC : 16 événements dans le bras traité et 13 dans le bras placebo : RR = 1,20 [0,58-2,50] (80).

Dans l'étude WHI « œstrogènes seuls », il n'y avait pas de modification significative de la mortalité d'origine coronarienne liée au THS : 54 dans le groupe traité contre 59 dans le groupe placebo ; RR = 0,94 (0,65-1,36). Il en est de même pour la mortalité liée aux AVC : 15 événements dans le bras traité et 14 dans le bras placebo ; RR : 1,13 (0,54-2,34).

Dans l'étude HERS, il n'y avait pas de modification significative de la mortalité d'origine coronarienne liée au THS : 71 dans le groupe traité contre 58 dans le groupe placebo ; 1,24 [0,87-1,75].

Conclusion : *L'analyse de la mortalité coronarienne et cérébro-vasculaire ne montre pas de différence entre le traitement œstrogénostatif et le placebo, que les femmes aient ou non (WHI) un antécédent d'accident coronarien (HERS). Cependant la très faible incidence annuelle de mortalité coronarienne et cérébro-vasculaire dans WHI (0,06 et 0,03 %) et coronarien dans HERS (1,25 %) limite l'analyse des résultats par manque de puissance.*

IV.7. Par quels mécanismes physiopathologiques le THS modifie-t-il le risque cardio-vasculaire ?

La discordance observée entre l'amélioration du profil lipidique et l'augmentation d'accidents artériels et veineux suggère que ces complications pourraient obéir à des mécanismes physiopathologiques autres que les facteurs de risque traditionnels, et appellent des études spécifiques pour élucider ces mécanismes. En particulier sur la fonction endothéliale, inflammation, hémostase, en différenciant les effets propres des œstrogènes *versus* progestatifs et l'effet de la voie d'administration des œstrogènes.

IV.8. Le risque cardio-vasculaire lié au THS est-il influencé par le type de traitement ?

- **Par différents types d'œstrogènes et la voie d'administration ?**

Il n'y a pas d'étude spécifique comparant directement les effets de différents types d'œstrogènes sur les complications cardio-vasculaires. À partir de l'analyse de

plusieurs études, les complications cardio-vasculaires du THS ne semblent pas différentes selon le type d'œstrogène utilisé par voie orale : estradiol (WEST, EVTET (88)), valérate d'estradiol (ESPRIT) et œstrogènes sulfo-conjugués (WHI, HERS).

Un seul essai randomisé a étudié *versus* placebo le risque cardio-vasculaire induit par l'estradiol par voie transdermique (PHASE). Cette étude n'a pas montré d'augmentation significative du risque coronarien, mais sa puissance statistique est faible. L'étude cas-témoins (ESTHER) suggère que le risque était davantage augmenté sous traitement oral que sous traitement transdermique : OR = 4,6 [2,1 10,1] pour l'œstrogène oral vs OR = 2,0 [0,5 7,6] pour le transdermique (97) ; OR = 3,5 [1,8-6,8] œstrogène oral vs OR = 0,9 [0,5-1,6] pour le transdermique (91). Ces 2 études ne permettent pas de conclure quant au risque cardio-vasculaire induit par les œstrogènes transdermiques.

▪ ***Selon le type de produit : œstrogènes seuls versus traitement œstroprogestatif ?***

Il existe peu de données permettant de comparer les différences d'effets de ces deux traitements sur le risque cardio-vasculaire, d'autant que les œstrogènes seuls sont administrés à une population hétérogène (femmes hystérectomisées ou non).

Dans l'étude WHI, il existe un sur-risque coronarien dans l'essai WHI « œstroprogestatif » mais pas dans l'essai WHI « œstrogènes seuls » ; par contre, le sur-risque cérébro-vasculaire lié au THS est similaire dans ces deux essais (WHI), ainsi que dans l'étude ESPRIT (bien que NS).

Le sur-risque MVTE est moindre dans l'essai « œstrogènes seuls » de la WHI (et non significatif) que dans l'essai « œstroprogestatif ». Ce résultat est corroboré par la méta-analyse de Miller *et al.* (92).

L'ensemble des résultats plaide pour une moindre augmentation du risque artériel et veineux par les œstrogènes seuls que par le traitement œstroprogestatif.

Conclusion : *Les études disponibles ne permettent pas de conclure que le sur-risque vasculaire dépend du type de produit et de la voie d'administration (niveau de preuve 3).*

IV.9. Quel suivi et quelle surveillance ?

La présence de facteur de risque cardio-vasculaire modéré et isolé (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, surpoids) ne constitue pas, en l'état de la littérature, une contre-indication majeure et permanente à la prescription d'un THS. Pour les femmes sous THS, comme pour l'ensemble de la population, une prise en charge efficace de ces facteurs de risque vasculaire est recommandée.

En cas de prescription d'un THS, il est recommandé de surveiller régulièrement le risque cardio-vasculaire ce qui inclut la mesure des facteurs de risque traditionnels (pression artérielle, cholestérol total et HDL, glycémie, tabagisme), la recherche de traitement antihypertenseur, hypolipémiant et/ou antidiabétique et un interrogatoire pour rechercher l'existence d'antécédent de complication cardio-vasculaire.

V. EFFETS DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE ET DES FRACTURES

La perte osseuse est un processus inéluctable de vieillissement du tissu osseux qui survient à partir de l'âge de 30 ans. Ce processus ne survient pas à la ménopause, il est simplement accentué autour de la ménopause. Il peut aboutir à un état de fragilité osseuse que l'on appelle ostéoporose. À titre indicatif, d'après une étude longitudinale sur 7 ans sur la perte osseuse en péri-ménopause (98), la perte osseuse était estimée à environ 0,6 % par an en pré-ménopause, 1,6 % par an dans les 2 années qui précèdent puis 2,4 % par an dans les 3 années qui suivent la ménopause ; elle se poursuit ensuite (0,6 % par an), avec une grande variabilité entre individus. Une autre étude de Chapurlat (99) sur 3 ans chez 272 femmes en péri-ménopause confirme ces données.

D'après l'OMS, l'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux, ayant pour conséquences une augmentation de la fragilité osseuse et du risque fracturaire (100). La principale complication de l'ostéoporose réside en la survenue des fractures, notamment lorsque celle-ci est associée à des facteurs de contrainte mécanique (chute de sa hauteur, poids du corps, etc.). C'est cette prévention qui en représente l'objectif thérapeutique principal.

Epidémiologie. Les données françaises (Picaros, Medos et Epidos) sont rares et concernent les fractures du col du fémur (101-103) (pour une revue, voir l'expertise collective Inserm sur l'ostéoporose (104)). Elles rejoignent les données épidémiologiques anglo-saxonnes. Les fractures augmentent à partir de 50 ans et cette augmentation s'accélère après 70 ans pour les fractures vertébrales et les fractures du col fémoral.

Le tableau 8 représente l'incidence des différents types de fractures en fonction de l'âge selon des sources publiées d'origine américaine. Pour la catégorie d'âge 60 ans et plus, l'expertise collective Inserm faisait état d'une incidence de 0,5 pour 1000 femmes par an de fractures du col (104). Dans la WHI « œstroprogestatif »¹⁰ (105), l'incidence des fractures du groupe contrôle (50 à 60 ans) était de 16 fractures pour 1 000 femmes par an, dont 5 fractures du poignet, 1 tassement vertébral et 0,3 fracture du col fémoral.

Tableau 8. Incidence pour 1000 femmes-années des fractures ostéoporotiques dans la population générale (106).

	50 ans	60 ans	70 ans	80 ans
Poignet	4	6	6	6
Vertèbres	2	3	5	10
Col du fémur	1	1,5	3	10

Des données sont également disponibles pour ce qui est du risque de fracture ostéoporotique à 10 ans en fonction de l'âge (107). Elles sont regroupées, dans le tableau 9. Pour les fractures du col du fémur, celles pour lesquelles il existe le risque de mortalité associée le plus élevé, sur l'ensemble de la population, le risque de fracture à 10 est de 2,3 % pour une femme âgée de 60 ans et 3,9 % pour une femme âgée de 65 ans. Ce risque s'accroît au-delà de 70 ans.

¹⁰ Communications personnelles de M. John Robbins, l'un des investigateurs de l'étude WHI « œstroprogestatif ».

Conclusion : Chez les femmes ménopausées, l'incidence des fractures entre 50 et 60 ans et le risque de fracture à 10 ans dans cette catégorie d'âge sont faibles (de l'ordre de 5 fractures du poignet, 1 à 2 tassements vertébraux et 0,5 fracture du col fémoral pour 1 000 femmes par an et de l'ordre de 2,3 % de risque de fracture du col à 10 ans pour les femmes de 60 ans).

Tableau 9. Risque moyen de fracture (%) à 10 ans des femmes en fonction des sites et de l'âge de la femme (1^{re} fracture) (d'après Kanis, 2001(107)).

	Poignet	Col du fémur	Vertèbres	Humerus (prox.)	Total
50 ans	3,9	0,6	1,2	1,2	6,0
55 ans	4,7	1,2	1,7	1,4	7,8
60 ans	5,6	2,3	2,7	2,3	10,6
65 ans	6,5	3,9	4,3	3,4	14,3
70 ans	7,2	7,3	5,9	4,4	18,9
75 ans	7,6	11,7	6,5	5,0	22,9

V.1. Comment définir une femme ménopausée à risque fracturaire élevé ?

En pratique, le risque de fracture peut être estimé à partir de la DMO et de l'existence de facteurs de risque cliniques d'ostéoporose.

La seule mesure validée de l'ostéoporose est la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie. La baisse de la DMO en dessous du seuil de -2,5 déviations standard en T score, (correspondant à un écart de 2,5 déviations standard en dessous de la valeur moyenne des femmes jeunes [c'est-à-dire au pic de masse osseuse]), correspond à une ostéoporose densitométrique selon la définition de l'OMS (100). Les valeurs intermédiaires entre -2,5 et -1 déviations standard en T score définissent l'ostéopénie. La baisse de 1 déviation standard à un site donné multiplie par environ 2,5 le risque de fracture au même site (107,108). Une DMO inférieure à -2,5 est associée à un risque relatif de fracture de 4,03 [3,59 – 4,53] (109).

Les données du tableau 9 ont été déclinées en fonction des T scores et soulignent 1) la variabilité du risque au sein d'une même catégorie d'âge en fonction de la densité minérale osseuse et 2) qu'il existe un niveau de risque basal même chez les femmes non ostéopéniques ou ostéoporotiques. Elles sont regroupées dans le tableau 10.

D'autres indicateurs peuvent intervenir dans le diagnostic en complément de la DMO, par exemple les «marqueurs du remodelage osseux», lesquels sont corrélés à l'importance de la perte osseuse post-ménopausique (110) et au risque fracturaire (111). Toutefois à l'échelon individuel, la variabilité de leur mesure biologique (5 à 10 %) rend leur utilisation en pratique courante limitée.

Tableau 10. Risque moyen de fracture (%) à 10 ans des femmes en fonction du T score, toutes fractures ostéoporotiques confondues (d'après *Kanis et al.*, 2001(107)).

Age	T score				Quel que soit le T score
	+1	-1	-2,5	-4,0	
50 ans	2,4	5,9	11,3	21,3	6,0
55 ans	2,6	6,7	13,4	26,0	7,8
60 ans	3,2	8,2	16,2	30,6	10,6
65 ans	4,0	10,0	19,3	35,5	14,3
70 ans	4,3	11,5	22,8	42,3	18,9
75 ans	4,2	11,8	24,5	46,2	22,9

D'autres indicateurs peuvent intervenir dans le diagnostic en complément de la DMO, par exemple les «marqueurs du remodelage osseux», lesquels sont corrélés à l'importance de la perte osseuse post-ménopausique (110) et au risque fracturaire (111). Toutefois à l'échelon individuel, la variabilité de leur mesure biologique (5 à 10 %) rend leur utilisation en pratique courante limitée.

Les facteurs de risque cliniques les plus significatifs à prendre en considération pour l'indication d'une absorptiométrie ont été repertoriés dans les recommandations de l'Anaes : antécédents personnels de fracture, des antécédents familiaux de fracture ostéoporotique, un très faible indice de masse corporelle (IMC < 19 kg/m²), une ménopause précoce (avant 40 ans), une corticothérapie prolongée. La fréquence de ces facteurs a été analysée dans des études de cohortes françaises. Au moins 1 de ces facteurs a été retrouvé dans une population de 50 à 55 ans chez 22 % des patients (14 à 38 %); et de 55 à 60 ans : chez 27 % des patients (18 à 46 %).

La liaison entre les facteurs cliniques d'ostéoporose et la DMO est variable selon les études, les facteurs de risque retenus et les sites de mesure, avec des pourcentages de variance expliquée allant de 8 à 47 % (112-116).

Des index de prédiction du risque de fractures combinant les facteurs cliniques et la DMO ont été proposés par exemple par Black *et al.* (117) : âge, T score de DMO, antécédent de fracture personnelle après 50 ans, antécédent maternel de fracture de hanche, poids inférieur à 57 kg, tabac, utilisation des bras pour se lever d'une chaise. Cet index a été évalué dans l'étude française EPIDOS portant sur 7782 femmes âgées de plus de 75 ans suivies pendant 4 ans. Un score de 2 à 5 prédisait à 4 ans un risque de fracture de hanche de 0,6 %, alors qu'un score de 11 à 14 prédisait un risque de 14,1 %. Cette étude a confirmé la corrélation entre cet index et le risque de fracture. L'incidence des fractures était de 0,6 % par an chez les femmes ayant un score de 2 à 5 et de 14,1 % pour les scores les plus élevés (11 à 14). La valeur prédictive d'un tel score est donc modeste, d'autant qu'on ne dispose pas de données comparables pour des femmes plus jeunes et sur le long terme.

Conclusion. *En pratique, le risque de fracture est défini à partir de la DMO (T score <-2,5) (en combinaison parfois avec les marqueurs du remodelage osseux), de facteurs de risque dits « cliniques » (dont l'existence d'une première fracture) et de facteurs de risque de chute.*

Pour ces différents facteurs ou scores les combinant, aucune donnée de prédiction longitudinale du risque fracturaire n'est cependant disponible chez des femmes de 50 à 60 ans et sur le long terme.

Bien que des valeurs prédictives modestes (< 20 %) aient été obtenues sur des populations plus âgées et à risque fracturaire plus élevé, la prise en compte des indications de l'ostéodensitométrie et de ces différents facteurs de risque reste l'outil essentiel d'aide à la décision.

Les indications de l'ostéodensitométrie définies antérieurement par l'Anaes et les facteurs de risque fracturaire précisés par l'Afssaps¹¹ sont donc à combiner pour estimer le risque fracturaire.

V.2. Existe-t-il un intérêt en termes de protection osseuse à donner un THS à une femme ménopausée sans facteur de risque fracturaire, ni trouble du climatère ? Quelles alternatives ?

▪ Intérêt dans la prévention des fractures

La commission a examiné les données permettant d'établir l'intérêt de cette prévention pour une population de femmes ménopausées en bonne santé non sélectionnées sur des facteurs de risque osseux.

Concernant le THS. L'étude WHI « traitement œstroprogestatif » portait sur 16 608 femmes non hystérectomisées (80). Les résultats détaillés dans le tableau 11 proviennent de la publication et ont été complétés par une communication personnelle de résultats non détaillés de la part de M. John Robbins, l'un des investigateurs de cette étude WHI.

L'effet antifracturaire est significatif pour toutes les fractures classiquement liées à l'ostéoporose (poignet, hanche, tassement vertébral) au sein de la population globale. Si l'on considère le sous-groupe de femmes de 50-59 ans de l'étude WHI « œstroprogestatif », la faible incidence des fractures (par exemple du col) à dans cette catégorie d'âge et les effectifs plus réduits ne permettent d'objectiver une significativité que pour les tassements vertébraux (manque de puissance) (niveau de preuve 1).

Tableau 11. Risques relatifs des différentes fractures liés au THS, femmes de tous âges et pour la catégorie d'âge 50-60 ans (étude WHI « Œstroprogestatif »)(80)

	TOUS AGES	THS (n=8506)	Placebo (n=8102)	RR [IC95]
Hanche/col		52	73	0,67 [0,47-0,96]
Poignet		189	245	0,71 [0,59-0,85].
Tassement		41	60	0,65 [0,46-0,92]
Total non TV		733	896	0,76 [0,69-0,83]
	50-59 ANS	THS (n=2839)	Placebo (n=2683)	RR
Hanche/col		1	5	0,17 [0,02-1,43]
Poignet		53	67	0,73 [0,51-1,05].
Tassement		5	15	0,32 [0,11-0,87]
Total non TV		191	216	0,82 [0,67-1,01]

L'étude WHI « œstrogènes seuls » apportait des résultats similaires sur un échantillon de 10 739 femmes hystérectomisées (cf. tableau 12) (35). La commission

¹¹ Recommandations à venir sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique

n'a pu disposer pour cette dernière étude des détails en fonction des catégories d'âge et notamment pour les femmes de 50 à 60 ans.

Tableau 12. Risques relatifs des différentes fractures liés au THS, femmes de tous âges (étude WHI « ostrogènes seuls »)(35).

	TOUS AGES	THS (n = 5 310)	Placebo (n = 5429)	RR
Hanche/col		38	64	0,61 [0,41-0,91]
Tassement		39	64	0,62 [0,42 – 0,93]
Total non TV		503	724	0,70 [0,63 – 0,79]

Une méta-analyse a été identifiée dans la littérature qui regroupait 22 études randomisées THS contre placebo (118). Toutes sauf une avaient comme objectif principal l'étude de la diminution de la DMO et non la prévention du risque de fracture ce qui expliquait les faibles effectifs et le manque de puissance. L'agrégation de toutes ces études (8 774 femmes), et la récupération systématique des nombres de fractures (n = 565) conduisaient à risque relatif de fracture non vertébrale significatif (RR = 0,73 [0,56-0,94] (niveau de preuve 2). La restriction de l'analyse aux 18 études en double aveugle ou aux seules études publiées rapportant le nombre de fractures (n = 14), ne modifiait pas la significativité de ce résultat. Parmi celles-ci, 2 des études qui avaient publié les résultats concernant les fractures non vertébrales et qui avaient le plus de poids dans la méta-analyse s'intéressaient aux femmes ménopausées depuis moins de 2 ans (119,120).

La première de ces 2 études (119) a randomisé sans aveugle 464 femmes ménopausées depuis moins de 2 ans en 4 groupes : THS seul, THS + vitamine D, vitamine D seule, et placebo. L'œstrogène *per os* était l'œstradiol (2 mg/jour). Parmi elles, 79 % des femmes ont suivi les 5 ans de traitement. Le groupe THS seul démontrait significativement moins de fractures non vertébrales que le placebo en intention de traiter et après ajustement (RR = 0,38 [0,15-0,99]) (niveau de preuve 2). Les mêmes résultats étaient retrouvés en agrégeant les 2 groupes THS seul et en association avec la vitamine D (RR = 0,44 [0,21-0,93]). Les DMO étaient plus faibles dans les groupes avec fracture. La perte osseuse était plus importante dans le groupe placebo. La vitamine D n'avait pas d'effet significatif. La seconde étude (120) portait sur 1 006 femmes pour un suivi prévu de 5 ans et comparait également le THS à un placebo, l'œstrogène était l'œstradiol *per os* et les femmes ménopausées depuis moins de 2 ans. L'analyse à 5 ans retrouvait une différence entre les deux groupes mais celle-ci était non significative (RR = 0,70 [0,43-1,12]).

Conclusion. Les données sont concordantes avec les données communiquées au groupe par l'un des investigateurs de l'étude WHI (80) et qui figurent dans le tableau rapporté plus haut. Ces données confirment que le THS a un effet protecteur sur l'ensemble des fractures, effet qui n'est, pour les femmes de 50 à 59 ans, vraiment significatif qu'au niveau vertébral (niveau de preuve 1).

▪ **Quels sont les résultats avec les alternatives thérapeutiques ?**

Aucune publication n'a été identifiée dans la littérature qui analysait au niveau fracturaire l'effet des alternatives thérapeutiques sur des femmes de cette classe d'âge.

Conclusion : *En prévention primaire du risque fracturaire (vertèbres, poignets, hanches) chez la femme ménopausée, le THS est le seul traitement dont l'effet est démontré (niveau de preuve 1).*

Chez les femmes de 50 à 60 ans, pour lesquelles l'incidence des fractures est faible, cet effet n'a pu être établi que pour les tassements vertébraux (niveau de preuve 1).

Aucune étude n'a démontré l'efficacité des alternatives thérapeutiques (biphosphonates, SERM) dans la prévention primaire, chez des femmes ménopausées non sélectionnées sur des facteurs de risque ostéoporotique ou fracturaire.

V.3. Existe-t-il un intérêt à donner un THS à une femme ménopausée ostéopénique ? Effets rémanents des traitements ?

▪ Quels sont les résultats des études concernant l'effet des THS sur la DMO ?

Une méta-analyse (121) portant sur 57 études randomisées THS *versus* placebo rapporte que les gains de DMO, mesurée au niveau lombaire, sont constants aux doses standard. Ils varient sur 3 ans de 1 à 6% en fonction des études (niveau de preuve 1). L'étude PEPI (122) prise en compte dans cette méta-analyse, suggère que l'augmentation de la DMO survient surtout la première année avant de tendre vers un plateau. Les études n'ont pas mis en évidence de rôle du progestatif, du type d'œstrogène, du mode d'administration et des modalités du schéma thérapeutique. L'effet dose est lui indiscutable (121,123-125).

▪ Quels sont les effets préventifs des alternatives thérapeutiques chez les femmes ostéopéniques ?

En ce qui concerne les alternatives thérapeutiques, un grand nombre de méta-analyses récentes ont été identifiées dans la littérature et 2 études sur la tibolone ont été retenues. Le tériparatide, un fragment de la parathormone, n'a pas été étudié par la commission. Par ailleurs, il était notable que les études retenues dans ces méta-analyses portaient essentiellement sur des études de traitement plutôt que de prévention de l'ostéoporose et sur des femmes âgées et/ou ayant un risque fracturaire élevé (soit du fait d'un T score < -2,5, soit du fait d'antécédents de fractures). Les rares études identifiées qui correspondaient à la tranche d'âge 50-60 ans ou 50-65 ans et à des ostéopénies n'apportaient pas de résultats statistiquement significatifs sur le risque fracturaire. La difficulté d'identifier de tels essais tient sans doute, l'incidence des fractures ostéoporotiques étant faible dans cette catégorie d'âge, aux tailles d'échantillons nécessaires pour réaliser des essais avec une puissance suffisante. Les efficacités de ces thérapeutiques sur la DMO n'en semblent pas pour autant moins interprétables. Enfin, un grand nombre des analyses pouvait être perturbé par la carence calcique éventuelle des patientes incluses et par l'association d'un régime calcique ou l'adjonction de vitamine D en parallèle au traitement évalué.

- **SERM (raloxifène).** Une méta-analyse conduite sur 7 essais au total a été identifiée dans la littérature sur l'effet du raloxifène dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose (126). Un effet d'augmentation de la DMO était observé que les essais soient bâtis sur des protocoles de prévention ou de traitement, par exemple au

niveau lombaire (en prévention primaire (? = +1,72 % [1,32 ; 2,11]), mais également significatif. La diminution du risque fracturaire était essentiellement portée par les essais avec protocole de traitement. Deux essais étaient identifiés qui portaient sur la prévention du risque fracturaire. Le premier avait inclus des personnes de T score assez bas (-2,4) et ne montrait aucune différence significative en termes de fracture vertébrale (RR = 1,16 [0,77 ; 1,76]) ou de fractures non vertébrales (RR = 0,52 [0,12 ; 2,18]). Le second était l'essai Pivot « MORE » détaillé plus loin et avait inclus des femmes ostéoporotiques (T score = -2,6). Aucun essai de prévention secondaire n'était sinon identifié. Par ailleurs, l'utilisation du raloxifène était associée à la survenue de bouffées de chaleur (RR = 1,46 [1,23 ; 1,74]) et de crampes des jambes (RR = 1,64 [0,84 ; 3,20]). La survenue de ces effets indésirables conduisait plus souvent à des abandons de traitement (RR = 1,15 [1,00 ; 1,33]).

- Biphosphonates.

Alendronate : une méta-analyse conduite sur 11 essais au total a été identifiée dans la littérature sur l'effet de l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose (127). Un effet net sur la DMO était observé que les essais soient bâtis sur des protocoles de prévention ou de traitement, par exemple au niveau lombaire (en prévention primaire (? = +8,05 % [7,06 ; 9,05]). La diminution du risque fracturaire était essentiellement portée par les essais avec protocole de traitement. L'effet protecteur vis-à-vis des fractures vertébrales était significatif (RR = 0,52 [0,43-0,65]), de même que vis-à-vis des fractures non vertébrales (RR = 0,51 [0,38-1,07]). Le seul essai de prévention primaire n'apportait pas de résultat significatif en termes d'épargne fracturaire. Aucun effet secondaire notable n'est répertorié.

Risédrone : une méta-analyse conduite sur 8 essais au total a été identifiée dans la littérature sur l'effet du résédrone dans le traitement de l'ostéoporose (128). Un effet net sur la DMO était observé que les essais soient bâtis sur des protocoles de prévention ou de traitement, par exemple au niveau lombaire (en prévention primaire (? = +4,71 % [3,74 ; 5,67]). La diminution du risque fracturaire était essentiellement portée par les essais avec protocole de traitement. L'effet protecteur vis-à-vis des fractures vertébrales était significatif (RR = 0,64 [0,54-0,77]), de même que vis-à-vis des fractures non vertébrales (RR = 0,73 [0,61-0,87]). Le seul essai de prévention primaire n'apportait pas de résultat significatif en termes d'épargne fracturaire. Aucun effet secondaire notable n'est répertorié.

Étidronate : une méta-analyse conduite sur 13 essais au total a été identifiée dans la littérature sur l'effet du étidronate dans le traitement de l'ostéoporose (129). Un effet net sur la DMO était observé que les essais soient bâtis sur des protocoles de prévention ou de traitement, par exemple au niveau lombaire (en prévention primaire (? = +3,55 % [2,62 ; 4,49]). La diminution du risque fracturaire était essentiellement portée par les essais avec protocole de traitement. L'effet protecteur vis-à-vis des fractures vertébrales était significatif (RR = 0,63 [0,44-0,99]), mais non significativement différent de 1 vis-à-vis des fractures non vertébrales (RR = 0,99 [0,69 ; 1,42]). Aucun des 4 essais de prévention primaire n'apportait de résultats significatifs en termes d'épargne fracturaire. Dans les fractures vertébrales, le risque relatif était de 0,62 [0,30 ; 1,27], dans la prévention des fractures non vertébrales, de 1,06 [0,71 ; 1,60]. Aucun effet secondaire notable n'est répertorié, mais le niveau d'efficacité pour ce produit était inférieur à celui des deux autres biphosphonates, en raison de la non-significativité de son effet sur les fractures non vertébrales.

- **Tibolone.** Deux études (130,131) portant sur 91 et 107 femmes ménopausées retrouvent à 2 ans avec une posologie de 2,5 mg/jour des augmentations modérées et significatives des DMO lombaire (+5,1 % et 7,2 % *versus* +0,4 et +0,9 % dans les groupes placebo des 2 essais) et du col fémoral (+2,6 % *versus* -1,6 % dans le groupe placebo). Les marqueurs de la résorption et de la formation osseuse sont également diminués.

Calcium. Une méta-analyse répertoriée à la *Cochrane Library* portant sur 15 études au total et 1 806 femmes ménopausées a analysé l'effet du calcium en prévention de la perte osseuse et des fractures ostéoporotiques (132,133). Les auteurs retrouvaient un effet positif significatif sur la densité minérale osseuse pour les essais de prévention secondaire (sur la DMO !) (? = +1,66 % [0,92-2,39]) et non significatif pour les essais de prévention primaire (? = +1,06 % [-0,44-2,56]). On observait également un effet protecteur mais non significatif sur la prévention secondaire des fractures vertébrales (RR = 0,77[0,54-1,09]) et non vertébrales (RR = 0,86 {0,43-1,72}). Au regard de ces résultats, la commission aurait souhaité analyser plus avant les études retenues par cette méta-analyse mais ne disposait pas des éléments et du temps nécessaires.

Vitamine D. Une méta-analyse conduite sur 25 essais au total a été identifiée dans la littérature sur l'effet de la vitamine D dans la prévention de l'ostéoporose (152). La vitamine D réduisait l'incidence des fractures vertébrales de manière significative (RR = 0,63 [0,45 ; 0,88], l'effet protecteur sur les fractures non vertébrales n'étant pas significatif (RR = 0,77 [0,57 ; 1,04]). Les auteurs soulignaient que la vitamine D hydroxylée (0,5 à 1,0 µg) semblait plus efficace que la vitamine D elle-même sur la densité minérale osseuse. L'utilisation de la vitamine D était néanmoins associée à la survenue d'effets indésirables qui amenaient les femmes à arrêter le traitement (RR = 1,37[1,01 ; 1,88]).

Exercice physique. Une méta-analyse de la *Cochrane Library* (134) a analysé 18 études randomisées chez des femmes de 45 à 70 ans pratiquant un exercice physique, l'aérobic ou des programmes de musculation pendant 1 à 2 ans. Au total, la DMO était significativement plus élevée dans les groupes aérobic et musculation lorsqu'elle était mesurée au niveau lombaire (? = +1,79 % [0,58 ; 3,01]) . L'aérobic était également effectif sur la DMO mesurée au niveau fémoral (? = +1,22 % [0,71 ; 1,74]). L'effet de la marche était plus discutable sur la DMO mesurée au niveau lombaire (? = +1,31 % [-0,03 ; 2,65]) mais significatif au niveau du col (? = +0,92 % [0,21 ; 1,64]). Aucun effet significatif n'était observé sur les fractures. Les auteurs de la méta-analyse soulignaient cependant que le manque d'aveugle évident dans ces essais devait amener à pondérer l'interprétation qui pouvait être faite des résultats. Par ailleurs, ces exercices correspondaient à des exercices physiques très importants et pas forcément adaptés à la vie ni au mode de vie de tout à chacun.

Conclusions : *Le THS, comme les biphosphonates, le raloxifène et la tibolone, ont démontré un effet préventif de la perte osseuse post-ménopausique mesurée par absorptiométrie. Aucune étude n'a démontré de prévention du risque fracturaire associé chez des femmes exclusivement ostéopéniques.*

La calcithérapie, la vitamine D (notamment hydroxylée) et à un moindre degré l'exercice physique ont démontré des effets bénéfiques sur la densité minérale osseuse (niveau de preuve 1). La calcithérapie et la vitamine D, en association ou non, sont souvent prescrites en complément d'autres traitements de l'ostéoporose.

Chez une femme ostéopénique, et en l'absence de risque fracturaire élevé, lorsque le seul objectif poursuivi est la prévention de l'ostéoporose, il est recommandé de considérer ces traitements comme des options envisageables en première intention. Leur prescription peut également faire partie des mesures générales de recommandations hygiéno-diététiques, avec en particulier l'objectif de ne pas laisser s'installer une carence calcique. Les apports calciques quotidiens sont donc à évaluer lors de la consultation.

▪ **Y a-t-il une rémanence à long terme des effets osseux après arrêt d'un THS ?**

- Rémanence des effets sur la DMO.

Effets précoces de l'arrêt du THS sur la DMO. Une première étude prospective randomisée s'est intéressée à des femmes dans les 6 mois à 3 ans suivant leur ménopause (110) ; 35 femmes prenaient un THS, 42 un placebo. Toutes recevaient une supplémentation calcique. Deux ans après l'inclusion chacun des groupes était scindé en deux, la moitié recevant un THS l'autre un placebo. Une mesure de la DMO était alors réalisée tous les 3 mois pendant 1 an. La perte annuelle osseuse semblait globalement comparable à l'arrêt du THS et en l'absence de THS : dans le groupe THS initial, l'arrêt du THS était suivi d'une diminution annuelle de DMO de -2,3 % alors que la diminution observée dans le bras placebo en continu depuis le début de l'étude était en moyenne de -1,6 % par an.

Un essai contrôlé randomisé contre placebo a étudié les effets de l'alendronate et des œstrogènes équinés sur l'évolution de la DMO dans l'année qui suivait l'arrêt des différents traitements (136). Le groupe œstrogènes équinés comprenait 81 femmes, le groupe placebo 28. À la différence de l'alendronate, et comparée au femmes du groupe placebo, les femmes dans le groupe œstrogènes présentaient une perte osseuse accélérée, leur DMO chutant de -4,4 % [-5,3 % ; -3,4 %] lorsqu'elle était mesurée au niveau lombaire et de -2,4 % [-3,0 % ; -1,8 %] au niveau du trochanter.

Dans le cadre de la « *Safety Follow-up Study* » de l'essai PEPI (137), 35 femmes ayant pris un THS pendant 1 an et 87 femmes ayant pris un THS pendant 3 ans ont été suivies 2 ans après l'arrêt du traitement. Dans le groupe « THS 1 an », la DMO diminuait de 0,54 % par an au niveau de la hanche et de 0,81 % au niveau lombaire ; dans le groupe « THS 3 ans » ces diminutions étaient respectivement de 1,01 % et 1,04 %. Dans le groupe 3 ans, la perte osseuse était significativement plus importante sur les 2 ans de suivi que pour le groupe de femmes n'ayant pas pris de THS (n=58). À titre de comparaison, les femmes n'ayant pas pris de THS avaient une diminution moyenne de DMO de l'ordre de 1 % dans la première année après leur inclusion dans l'étude PEPI et de 0,5 % ensuite.

Une étude a suivi, pendant 2 ans, 489 femmes âgées de 65 à 77 ans ayant participé au préalable pendant 3 ans à un essai randomisé THS avec ou sans calcitriol *versus* placebo avec ou sans calcitriol (138). La perte osseuse mesurée en DXA était importante la première année. À 2 ans, les seules différences significatives avec les groupes placebo ou les valeurs de départ étaient observées, au niveau de la DMO lombaire, et avec la combinaison THS + calcitriol (+ 2,6 %). Les marqueurs du remodelage osseux (osteocalcine, NTX urinaire) réaugmentaient très rapidement la première année, et restaient significativement augmentés la 2^e année.

Une étude non randomisée a suivi 50 femmes ayant débuté un THS dans les 3 ans suivant leur ménopause et 30 femmes dans leur première année de ménopause

(139). La perte osseuse annuelle mesurée au niveau lombaire survenant dans les deux après l'arrêt du THS était comparable à celle des femmes non traitées en début de ménopause (-1,64 % vs. 1,52 %, NS), entre 3 et 5 ans (-0,83 % vs. -0,70 %, NS) et entre 6 et 8 ans (-0,60 % vs. -0,27 %, NS). Les auteurs indiquaient que la densité minérale osseuse dans le groupe THS (exprimée en « z-score ») restait à 3 ans significativement supérieure aux valeurs initiales de DMO ($p < 0,01$). Cette étude comptait néanmoins un grand nombre de perdus de vue, notamment dans le groupe THS (20/50) et des effectifs réduits (manque de puissance) ce qui ne permettait pas de conclure.

Une dernière étude portant à la fois sur le raloxifène et les œstrogènes conjugués équins comparait deux groupes d'effectifs encore plus réduits (8 femmes ayant utilisé un THS pendant 5 ans à un groupe de 8 femmes n'ayant jamais pris de THS). Un an après l'arrêt du traitement les auteurs observaient une perte osseuse accrue au niveau lombaire dans le groupe œstrogènes équins relativement au groupe placebo, la différence n'étant pas significative possiblement en raison du manque de puissance (-6,2 % vs. 1,6 %, NS) (140).

Effets tardifs éventuels de l'arrêt du THS sur la DMO. Trois études ont été identifiées. La première, la *Rancho Bernardo Study* (141), a comparé la DMO dans 3 échantillons de femmes 1) n'ayant jamais pris de THS ($n = 229$, âge moyen 75,8 ans), 2) ayant débuté un THS avant l'âge de 60 ans, l'ayant continué pendant 9,7 ans en moyenne et l'ayant arrêté depuis 17,2 ans ($n = 229$, âge moyen 74 ans) et 3) l'ayant débuté après 60 ans, l'ayant continué pendant en moyenne pendant 1,6 an l'ayant arrêté depuis 8,2 ans ($n = 56$, âge moyen 79,1 ans). Ces anciennes utilisatrices n'avaient plus que 8 à 11 % de différence en DMO mesurée au niveau du radius et 2 à 4 % de différence sur les autres sites. Aucune des différences entre le groupe qui avait débuté le THS avant 60 ans et les non-utilisatrices n'était significative quel que soit le site (calcul d'après chiffres publiés). La DMO mesurée au niveau du radius était significativement plus élevée dans le groupe qui avait débuté le THS après 60 ans relativement aux non-utilisatrices ($p = 0,01$), les autres différences, aux niveaux du col et lombaire, n'étant pas significatives mais proches de la significativité ($p = 0,06$).

L'étude NORA, sur la base d'un échantillon de départ de 170 852 femmes recrutées en population, a étudié l'évolution de la DMO en fonction de la durée d'utilisation et du délai écoulé depuis la dernière utilisation (142). Aucune différence de T score n'était observée entre les femmes qui avaient utilisé un THS moins de 5 ans et avaient arrêté depuis plus de 5 ans et les femmes qui n'en avaient jamais utilisé. La différence avec les non-utilisatrices était de l'ordre de 0,1 lorsque le comparateur était les femmes qui avaient utilisé un THS entre 6 et 10 ans mais avaient arrêté depuis plus de 5 ans ou lorsque le comparateur était les femmes qui en avaient pris moins de 5 ans mais l'avaient arrêté depuis moins de 5 ans. Aucun degré de signification n'était précisé ni calculable à partir des données présentées.

Une troisième étude, récente, l'étude « PERF » (143) a regroupé 263 femmes ayant participé à 4 essais contrôlés randomisés THS contre placebo de petits effectifs ($n_{\text{THS}}/n_{\text{Placebo}} = 31/26, 31/53, 31/44$ et $15/32$). Ces 263 femmes avaient arrêté leur traitement depuis un délai variable en fonction des essais : 4 ans pour le premier essai, 5 ans pour le deuxième, 11 ans pour un autre et 15 ans pour le dernier. Une DMO était réalisée à distance et comparée avec les valeurs relevées au cours de l'essai. En dépit des ajustements réalisés, il était notable que les appareils ayant été

changés entre les mesures, il pouvait exister des biais de mesure. Par ailleurs on notait que sur l'ensemble des 4 essais, le taux de perte annuel n'était significativement différent de 0 ni dans le groupe THS, ni dans le groupe placebo. Néanmoins, pour les 3 essais avec un point à 5 ans ou à 11 ans, les auteurs rapportaient des chiffres de DMO significativement plus élevés pour le groupe THS que pour le groupe placebo. Pour l'essai avec le point à 15 ans les valeurs de DMO n'étaient plus significativement différentes (différence : 4,0 % [-5,6 ; 13,8]).

- Rémanence sur le risque de fracture.

Une première étude a porté sur 9704 femmes (144) ; celles-ci étaient classées en fonction de la prise antérieure ou non d'hormones: jamais utilisatrices (servant de références), utilisatrices actuelles (depuis une durée moyenne de 12,7 ans !) et utilisatrices antérieures (sur une durée moyenne 4,8 ans). Les risques relatifs de fracture respectivement de la hanche, du poignet et de l'ensemble des fractures non vertébrales, étaient estimés pour les utilisatrices actuelles à 0,60 [0,36-1,02], 0,39 [0,24-0,64] et 0,66 [0,44-0,80], c'est-à-dire significatifs. Cependant l'effet de protection vis-à-vis des fractures devenait non significatif 5 à 10 ans après l'arrêt du traitement, puisque pour les utilisatrices antérieures, ces risques relatifs étaient respectivement de 1,03 (0,61-1,55), 0,81 (0,62-1,07) et 0,94 (0,83-1,08). La prise passée tardive ou précoce du THS après la ménopause n'influaient pas sur les résultats.

Une étude de cohorte a comparé 1 327 Suédoises de 50 à 81 ans ayant une fracture du col fémoral à 3202 femmes témoins appariées (145). Les femmes utilisatrices d'un THS (« *current users* ») avaient un risque relatif de fracture du col fémoral significativement diminué à 0,35 [0,24-0,53]. Le risque relatif correspondant pour les anciennes utilisatrices ne l'était plus mais demeurait proche de la significativité à 0,76 [0,57-1,01]. Les femmes qui avaient eu une durée antérieure de traitement supérieure à 5 ans avaient un risque relatif de fracture significativement diminué si l'arrêt du THS datait de moins de 5 ans (RR = 0,27 [0,08-0,94] et voisin de « 1 » et non significatif si l'arrêt remontait à plus de 5 ans (RR = 1,07 [0,57-2,03]. Il n'y avait pas de différence entre voie *per os* et « patch » transdermique.

L'étude NORA (142) précédemment citée a également analysé le risque de fracture à 1 an. Ce risque n'était significatif pour aucun des groupes d'anciennes utilisatrices de THS quelle que soit la durée d'utilisation (y compris si l'arrêt avait eu lieu il y a moins de 5 ans). La seule différence observée concernait les utilisatrices actuelles d'un THS, l'*odds ratio* de fractures était de 0,75 [0,65-0,88] pour les utilisatrices pendant moins de 5 ans.

Le suivi de la cohorte PERF (143) citée précédemment aurait pu permettre d'objectiver *a minima* un effet antifracturaire à distance de l'arrêt du THS. Cependant l'effet fracturaire (RR = 0,48 [0,26-0,88]) est présenté de manière globale et ne permet pas d'analyser les données en fonction du temps écoulé depuis l'arrêt.

Conclusion: *Après arrêt d'un THS, la perte osseuse est accélérée et les marqueurs du remodelage osseux augmentent (niveau de preuve 2). Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer s'il existe des gains de DMO résiduels à distance du traitement (au-delà de 5 ans) et semblent indiquer que l'effet protecteur antifracturaire persiste moins de 5 ans après l'arrêt d'un THS (niveau de preuve 2).*

V.4. Existe-t-il un intérêt en termes de protection osseuse à donner un THS à une femme ménopausée ostéoporotique avec ou sans fracture ?

- **Quels sont les résultats des études concernant le THS ?**

S'agissant de l'efficacité du THS, on ne dispose que d'une étude de petite taille (n = 5) sur des femmes de médiane d'âge 65 ans et traitées par un THS transdermique (146). Après 1 an de suivi, il existait un effet significatif du traitement sur le nombre de tassements vertébraux, mais pas sur le nombre de femmes ayant eu une fracture (une femme pouvant avoir plusieurs tassements) (niveau de preuve 4).

Conclusion : *Aucune étude de qualité suffisante n'a été identifiée dans la littérature concernant l'efficacité du THS dans l'ostéoporose avérée fracturaire ou non (une seule étude, et ancienne, de niveau de preuve 4).*

- **Quels sont les résultats avec les alternatives thérapeutiques ?**

Les alternatives thérapeutiques ont été évaluées dans le cadre des recommandations en cours de validation à l'Afssaps sur les traitements médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Ce rapport d'évaluation réalisé sous la direction du Pr Christian Roux a été fourni à la commission pour le huis clos. Les essais contrôlés randomisés dits « pivots » sont rappelés ci-dessous.

Raloxifène (étude MORE) (147) : l'efficacité antifracturaire vertébrale a été démontrée sur un échantillon de 7 705 femmes ostéoporotiques, avec ou sans fracture (T score < -2,5), âgées en moyenne de 65 ans et traitées pendant 4 ans. Le risque relatif de tassements vertébraux sous raloxifène était de 0,60 [0,50-0,70]. Il n'a pas été démontré d'effet protecteur significatif sur les fractures périphériques (RR = 0,92 [0,79-1,07]) (niveau de preuve 1).

Alendronate (études FIT) (148) : l'efficacité antifracturaire a été démontrée sur un échantillon de 2 027 femmes ostéoporotiques, avec ou sans fracture (T score < -2,5), âgées en moyenne de 71 ans, et traitées pendant 3 ans. Le risque relatif de fractures vertébrales sous alendronate était de 0,53 [0,41-0,69], celui de fractures périphériques de 0,72 [0,58-0,90]. Par ailleurs, un effet protecteur était retrouvé dans la prévention des fractures du col fémoral (RR = 0,49 [0,23-0,99]) (niveau de preuve 1).

Risédrone (études VERT) (149,150) : l'efficacité antifracturaire a été démontrée sur des échantillons de 2 458 et 1 226 femmes ostéoporotiques, avec ou sans fracture (T score < -2,5) âgées en moyenne de 69 et 71 ans et traitées pendant 3 ans. Dans ces 2 études, les risques relatifs de fractures vertébrales étaient de 0,64 [0,47-0,87] et 0,60 [0,44-0,80], ceux de fractures périphériques de 0,64 [0,42-0,98] et 0,71 [0,47-1,06] (niveau de preuve 1).

Conclusion : *Les résultats dans l'ostéoporose avérée, définie sur des critères densitométriques, avec ou sans fracture, sont en faveur d'une épargne de fracture de l'ordre de 30 à 50 % sur 3 ans de traitement pour les biphosphonates et le raloxifène.*

VI. BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES

- **Combien de femmes sont concernées par le risque de cancer du sein lié au THS ?**

Se basant sur les travaux qu'elle a pu analyser, la commission a essayé de quantifier les bénéfices et les risques du THS. Sur ce point majeur et complexe, le travail de la commission doit être considéré comme une approche préliminaire et devra être repris, notamment par le groupe de travail mis en place par l'Afssaps, en faisant appel à des modélisations épidémiologiques plus sophistiquées –dont la réalisation demande du temps–, intégrant des données dont la commission n'a pas pu disposer et certains résultats attendus dans les mois à venir.

La méthodologie qui a permis d'établir un bilan bénéfices/risques préliminaire est la suivante :

- À partir de l'analyse de la littérature et des experts entendus lors de l'audition publique du 27 avril, la commission n'a retenu que les effets de niveau de preuve 1, à savoir, comme bénéfice potentiel du THS : la diminution de l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose (col fémoral, vertèbres, poignet) et du cancer du côlon et comme risque potentiel : l'augmentation de l'incidence des cancers du sein, de l'endomètre, des maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, maladie veineuse thrombo-embolique). L'effet potentiel du THS sur le risque de la démence n'a pas été pris en compte dans ce bilan en raison de la rareté de cette maladie avant 60 ans. **L'effet du traitement** en termes de réduction des troubles du climatère ne peut être mesuré comme le sont ses effets sur ces différentes pathologies ; **il n'a pas été intégré dans les calculs comme les autres bénéfices et risques.** L'effet du THS sur les troubles du climatère, qui constitue l'indication principale de ce traitement, doit être néanmoins un élément important de ce bilan. Il existe d'ailleurs des méthodes qui permettraient de combiner tous les effets du THS dans un même bilan, et pourraient être mises en œuvre ultérieurement.

- Une hypothèse importante nécessaire aux calculs est que les pourcentages de diminution ou d'augmentation de risque due au THS, estimés à partir de la valeur du risque relatif, sont indépendants du niveau de risque en l'absence de THS, dit risque de base. Pour prendre un exemple, en supposant que le THS réduise d'un tiers la proportion de fractures dans une classe d'âge donnée, cette réduction s'appliquerait quel que soit le risque de base de fracture qui dépend de facteurs comme le poids, le tabagisme, les antécédents personnels de fracture, etc. En des termes plus techniques, ceci revient à faire l'hypothèse qu'il n'y a pas d'interaction entre le THS et les autres facteurs de risque de la pathologie considérée. À quelques exceptions près (ex. : THS, lipoparticules et risque d'événement coronarien), cette hypothèse ne semble pas en contradiction avec les données actuellement disponibles.

- Pour les cancers et les maladies vasculaires, MVTE exclue, des données d'incidence françaises étaient disponibles : registres de cancers, registres de maladies cardio-vasculaires (MONICA pour les événements coronariens, registre de Dijon pour les AVC), etc. L'incidence des différentes pathologies dans la population française provient d'échantillons de la population générale incluant des femmes prenant ou ayant pris un THS.

- Les calculs ont été basés sur une formule qui tient compte de cet élément. Si :

n est le nombre annuel de cas incidents de la maladie considérée dans une population de taille N,
r le risque de maladie en l'absence de THS,
 rr_{op} et rr_o les risques relatifs respectivement associés au traitement œstroprogestatif et au traitement par œstrogènes seuls,
p, p_{op} et p_o les proportions respectives de femmes non traitées, traitées par œstroprogestatif et traitées par œstrogènes seuls ($p+p_{op}+p_o=1$).
On a :
$$n = N (pr+p_{op}*r*rr_{op}+p_o*r*rr_o).$$

En l'absence de données d'incidence françaises (ex. : maladie veineuse thrombo-embolique), la commission a utilisé l'incidence de base de l'événement dans les études internationales disponibles.

La commission a considéré que les indications actuelles du THS ciblent plus particulièrement les femmes de 50 à 60 ans et que c'était pour cette population que le bilan bénéfices/risques était le plus utile. Les résultats des calculs ont donc été extrapolés à l'ensemble de la population française des 50-60 ans. Le dernier recensement a comptabilisé environ 3500 000 femmes entre 50 et 60 ans. Dans cette population, on peut estimer à partir des enquêtes disponibles qu'au moins 30 % (1 150 000 femmes) prennent un THS.

Les calculs ont été faits séparément pour traitements œstroprogestatifs et œstrogènes seuls. Pour réunir ces deux estimations, on a supposé que 80 % des femmes prenaient un traitement combiné et 20 % seulement des œstrogènes.

Pour chaque maladie, les indicateurs suivants ont été calculés :

- nombre annuel de cas pour 100 000 femmes non traitées ;
- nombre annuel de cas pour 100 000 femmes traitées par THS (œstroprogestatif ou œstrogène seul dans les proportion 80 %/20 %) ;
- nombre attendu de cas pour l'ensemble des femmes de 50 à 60 ans (environ 3,5 millions) en supposant que 30 % sont traitées ;
- nombre de cas imputables au THS et fraction attribuable.

La valeur de 30 % de femmes traitées a été retenue à partir des enquêtes disponibles (Sofres, Afem). Il s'agit probablement d'une valeur minimale dans la mesure où elle correspond aux femmes sous traitement au moment de l'enquête.

Par ailleurs, les valeurs de risques relatifs retenues, proviennent des études WHI. Pour le cancer du sein, le risque relatif n'est formellement démontré qu'au delà de 5 ans de traitement, or les chiffres retenus pour le cancer du sein correspondent à 5,2 années de suit.

Les résultats des extrapolations sont présentés dans 2 tableaux, en page suivante. Le premier reprend les données d'incidence pour 100 000 femmes en l'absence de THS et les augmentations ou diminutions d'incidence dans l'hypothèse où ces 100 000 femmes seraient traitées soit par œstroprogestatifs, soit par œstrogènes seuls.

Le second tableau extrapole les estimations à l'ensemble de la population des femmes de 50 à 60 ans et indique la part attribuable au THS pour chacun des risques ou bénéfices envisagés.

Tableau 13. Effets potentiels ou avérés des traitements en fonction du type de THS

Hypothèses : 30% de femmes exposées dont : 80% d'oestrogénostatifs 20% d'oestrogènes seuls	Nombre de cas attendu en l'absence de THS (pour 100 000 femmes/an)	Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) Œstrogénostatifs	Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) Œstrogènes seuls
Cancers* :			
Cancer du sein	268 [251 ; 283]	+64 [3 ; 136]	0
Cancer de l'endomètre	23 [23 ; 24]	0	(+42) [31 ; 57] [§]
Cancer du côlon	57 [53 ; 60]	-22 [-35 ; -7]	0
Effets cardio-vasculaires :			
Infarctus du myocarde**	69 [65 ; 73]	+17 [0 ; 35]	0
Accident vasculaire cérébral**	83 [75 ; 90]	+26 [2 ; 51]	+32 [9 ; 58]
Maladie thrombo-embolique veineuse***	159 [138 ; 180]	+177 [104 ; 251]	+52 [-2 ; 109]
Effets sur les fractures*** :			
Fracture du col [¶]	36 [33 ; 38]	-12 [-20 ; -1]	-14 [-23 ; -3]
Tassement des vertèbres	108 [98 ; 115]	-38 [-62 ; -8]	-41 [-67 ; -7]
Fracture des poignets [¶]	480 [459 ; 500]	-139 [-205 ; -69]	-139 [-205 ; -69]

[§] Non justifié en cas d'hystérectomie : à pondérer. * Estimations à partir des registres du cancer français (151). ** Estimations à partir de l'étude MONICA (93) ; *** Estimations à partir des études WHI. [¶]Extrapolation à partir des données complètes de la WHI, non significatif pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

Tableau 14. Effets potentiels ou avérés des THS extrapolés aux 3 500 000 femmes d'âge 50-60 ans et compte tenu de la consommation des différents THS.

Hypothèses : 30% de femmes exposées dont : 80% d'oestrogénostatifs 20% d'oestrogènes seuls	Nombre de cas attendu en l'absence de THS [IC95]	Nombre de cas en excès ou évités avec les THS [IC95]	Part attribuable/ Part évitable [IC95]
Cancers*			
Cancer du sein	9381 [8 783 ; 9 897]	+540 [24 ; 1 138]	5,4% [0,2 ; 11,5]
Cancer de l'endomètre	821 [791 ; 844]	+89 [66 ; 119]	9,7% [7,2 ; 13,0]
Cancer du côlon	1986 [1858 ; 2 091]	-186 [-58 ; -291]	9,4% [3,1 ; 13,9] évités
Effets cardio-vasculaires			
Infarctus du myocarde**	2 416 [2 262 ; 2 555]	+139 [0 ; 293]	5,4% [0 ; 11,5]
Accident vasculaire cérébral**	2 901 [2 634 ; 3 151]	+284 [34 ; 551]	8,9% [1,1 ; 17,3]
Maladie thrombo-embolique veineuse***	5566 [4283 ; 6288]	+1593 [871 ; 2336]	22,3% [12,2 ; 32,6]
Effets sur les fractures***			
Fracture du col [§]	1 255 [1143 ; 1345]	-129 [-219 ; -17]	10,3% [1,5 ; 16,3] évités
Tassement des vertèbres	3 763 [3 442 ; 4 022]	- 402 [-661 ; -81]	10,7% [2,3 ; 16,4] évités
Fracture des poignets [§]	16 808 [16 069 ; 17 498]	-1 462 [-2152 ; -723]	8,7% [4,5 ; 12,3] évités

* Estimations à partir des registres du cancer français. ** Estimations à partir de l'étude MONICA. *** Estimations à partir des études WHI. [§] Extrapolation à partir des données complètes de la WHI ; différence non significative pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

ANNEXES

ANNEXE 1.

PROGRAMME DE LA SÉANCE PUBLIQUE DU 27 AVRIL 2004

8 h 30 : Introduction et présentation des membres de la commission

8 h 45 : Les différents produits du THS (modérateur : J. MASSOL)

- Données pharmacocinétiques des THS en fonction des produits, des voies et des schémas d'administration (C. JACQUOT, 15 minutes).
- Pharmacodynamie en fonction des produits, des voies et des schémas d'administration (E. OGER, 15 minutes).
- Données d'utilisation et de prescription des THS en France (V. RINGA, 15 minutes).
- Questions de la commission et du public (30 minutes).

10 h 00 : Pause

10 h 30 : Effets potentiels ou avérés des THS (1) (modérateur : P. BOUCHARD)

- Les troubles climatériques et la qualité de vie (A. GOMPEL, 20 minutes).
- L'ostéoporose (M.C. de VERNEJOU, 20 minutes).
- Les troubles cognitifs et la démence (C. BERR, 10 minutes).
- Le cancer du côlon (G. LAUNOY, V. BOUVIER, 10 minutes).
- Questions de la commission et du public (30 minutes).

12 h 00 : Pause-déjeuner

13 h 00 : Effets potentiels ou avérés des THS (2) (modérateur : A. CASTAIGNE)

- Cancer du sein, cancer de l'ovaire et cancer de l'endomètre (F. CLAVEL, 20 minutes).
- Les cancers du sein diagnostiqués sous THS ont-ils des caractéristiques et des facteurs pronostiques différents des autres ? (B. SERADOUR, 10 minutes).
- Risque thrombo-embolique artériel (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) (S. EVANS, 15 minutes).
- Risque thrombo-embolique veineux (P.Y. SCARABIN, 15 minutes).
- Point méthodologique. Comment appliquer les résultats de ces études à la situation française ? (V. RINGA, D. COSTAGLIOLA, 20 minutes).
- Questions de la commission et du public (40 minutes).

15 h 00 : Pause

15 h 30 : Mise en perspective des THS avec les autres options thérapeutiques »
(modérateur : C. CAULIN)

- Le traitement des troubles du climatère (S. ROZENBERG, 20 minutes).
- La prévention de l'ostéoporose (C. ROUX, 20 minutes).
- Questions de la commission et du public (20 minutes).

16 h 30 : Modalités de prescription, suivi et surveillance des THS (modérateur : C. CORMIER)

- Prescription et suivi dans les troubles du climatère (A. GOMPEL, 10 minutes).
- Prescription et suivi dans le traitement préventif de l'ostéoporose, le point de vue du rhumatologue (C. MARCELLI, 10 minutes).
- Prescription et suivi dans le traitement préventif de l'ostéoporose, le point de vue de l'endocrinologue (C. RIBOT, 10 minutes).
- Surveillance du risque cancéreux chez une femme prenant ou ayant pris un THS (P. THIS, 10 minutes).
- Surveillance des risques non cancéreux chez une femme prenant ou ayant pris un THS (F. KUTTENN, 10 minutes).
- Questions de la commission et du public (20 minutes).

17 h 40 : Pause

18 h 00 : Éléments et modalités d'information (modérateur : D. DELANCE)

- Quelles questions se posent les femmes ? (P. EDELMAN, 15 minutes).
- Quel est le contenu du droit en matière d'information des femmes ? (A. LAUDE, 15 minutes).
- Comment informer les femmes sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ? Messages clés sur les THS (H. ROZENBAUM, 15 minutes).
- Questions de la commission et du public (15 minutes).

19 h 00 : Fin de la séance publique

ANNEXE 2.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National guideline clearinghouse* (État-Unis);
- *HTA Database* (*International network of agencies for health technology assessment* - INAHTA);
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

Stratégie de recherche

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données Medline et Embase limitée aux publications de langue anglaise ou française sur la période 2000-2004 sauf exception. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

La première étape a consisté à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques et méta-analyses. Les mots clés utilisés ont été :

*Hormone Replacement Therapy!*¹ OU *HRT*[Titre] OU *Hormone substitution!*
OU

[(Estrogens OU estrogen! OU Progesterone) ET (Adverse effects OU Contraindications OU Side effect OU Therapeutic use OU Toxicity OU Drug therapy) ET (Climacteric! OU Menopause and climacterium!)]

Les étapes suivantes ont permis d'effectuer des recherches plus spécifiques aux questions posées et d'identifier différents types d'études (essais contrôlés randomisés, études de cohortes...) Pour ces recherches, les mots clés initiaux ont été associés à :

- **Pour les risques cardio-vasculaires** : *Cardiovascular Disease**! ET (*Adverse effects* OU *Risk factor** OU *Risk* OU *Risk**[titre])

- **Pour les risques de cancers** : (*Breast Neoplasms* OU *Breast tumor!* OU *Breast cancer!* OU *Endometrial Neoplasms* OU *Female genital tract cancer!* OU *Cancer*[Titre] OU *Ovarian Neoplasms* OU (*Neoplasms!* ET *Chemically induced*)) ET (*Adverse effects* OU *Risk factor** OU *Risk* OU *Risk**[titre])

- **Pour l'ostéoporose** : *Osteoporosis* OU *Postmenopause osteoporosis* OU *Osteoporosis, Postmenopausal*

- **Pour les troubles climatériques et la qualité de vie** : *Hot Flashes* OU *Hot flush* OU *Night sweat* OU *Vaginal dryness* OU *Sleep disorder*¹ OU *Mood Disorder*^{*} OU *Menopausal syndrome* OU *Menopausal related disorder* OU *Climacteric*[Titre] OU *Quality of Life* OU *Patient Satisfaction* OU *Wellbeing*
- **Pour les troubles psychologiques/démence** : *Mental Disorders* OU *Mental disease* OU *Depressive Disorder* OU *Depression*[!] OU *Cognition Disorders* OU *Dementia*[!] OU [(*Climacteric* OU *Hormone Replacement Therapy*) ET *Psychology*]
- **Pour le suivi des patientes** : *Diagnostic Techniques, Cardiovascular*[!] OU *Diagnostic Techniques, Endocrine*[!] OU *Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological*[!] OU *Monitoring, Physiologic*[!] OR *Physical Examination*[!] OU *Mammography*[!] OU *Ultrasonography*[!] OU *Follow-Up Studies*[!] OU *Mass Screening*[!] OU *Examination*[Titre] OU *Follow*[Titre] OU *Gynecolog*^{*}[Titre]
- **Pour l'épidémiologie** : *Epidemiology* OU *Pharmacoepidemiology* OU [Menopause ET (*Data collection* OU *Survey*[titre,résumé] OU *Questionnaires*)]

La littérature française pour l'épidémiologie a été recherchée sur la banque de données Pascal avec les termes suivants : (THS OU Traitement substitutif hormon*) ET Epidemiolog*

¹ Le signe ! signifie que le descripteur issu du thésaurus de Medline ou Embase a été recherché avec toute sa sous-arborescence, tous les termes plus spécifiques sont donc compris dans l'interrogation.

ANNEXE 3.

Incidence des épisodes coronariens pour 100 000 habitants (93)			
femmes	45-54	55-64	65-74
vivant	19,2	47,6	125,9
morts	2,1	8,1	32,1
Total coronarien	37.4	107.0	

ANNEXE 4.

Prévalence des différents facteurs de risque (WHI et HERS I)		
FDR prévalents	WHI	HERS I
HTA	35 %	
Diabète	4 %	
HCT	13 %	
Tabac actuel	10 %	
IMC	28,5 %	
Incidence		
Coronaropathie (% par an)	0,33 (pl) 0,39 (tt)	
50-59 ans	0,17 vs 0,22	
60-69 ans	0,34 vs 0,35	
70-79 ans	0,55 vs 0,78	
Coronaropathie (% pour 5 ans)	1,65 (pl)	15,5 (pl)
50-59 ans	0,85	
60-69 ans	1,70	
70-79 ans	2,75	
Accident vasculaire cérébral (% par an)	0,24 vs 0,31	1,69 (pl)
50-59 ans	0,10 vs 0,14	
60-69 ans	0,23 vs 0,32	
70-79 ans	0,48 vs 0,61	
Accident vasculaire cérébral (% pour 5 ans)	1,20	8,46 (pl)
50-59 ans	0,95	
60-69 ans	1,15	
70-79 ans	2,40	
MVTE par an	0,16 vs 0,34	0,22 vs 0,63
Total CV % par an	1,32 vs 1,57	
RR	1,22 [1,00-1,49]	

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rozenbaum H. Ménopauses et règles en 2001 : résultats de l'enquête climats. *Reprod Hum et Horm* 2002;15(special 1):11-22.
2. Afssaps. Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) - Décembre 2003 2003. <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp031202.pdf>> [consulté le 3-12-0003].
3. Académie nationale de médecine. Rochefort H, Sureau C. Les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause : évolution récente du rapport bénéfiques/risques 2004. <<http://www.academie-medecine.fr/actualites/rapports.asp>> [consulté le 20-2-2004].
4. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Société française d'endocrinologie, Comité d'interface reproduction humaine. Traitements hormonaux de la ménopause: tous coupables ? Quels bénéfiques ? Quels risques ? Quels choix ? Paris - 26 mars 2004. Paris: Inserm ; 2004.
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Résumés des interventions des orateurs - Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Audition publique du 27 avril 2004. Faculté de médecine Xavier-Bichat. Saint-Denis: Anaes ; 2004.
6. Ministre de la santé. Réponse à la question : Mme Martine Aurillac attire l'attention de M. le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées sur le traitement hormonal des femmes ménopausées du 13 janvier 2003. *JO Débats* 2003;13 octobre 2003:7879.
7. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Médicaliser la ménopause? Conférence de consensus - Paris-11,12 et 13 avril 1991. Paris: ANDEM; 1991.
8. Holte A. Prevalence of climateric complaints in a representative sample of middle-aged women in Oslo, Norway. *Obstet Gynaecol* 1991;12:303-17.
9. Hagstad A, Janson PO. The epidemiology of climacteric symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986;134:59-65.
10. Ledesert B, Ringa V, Breart G. Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas* 1994;20(2-3):113-20.
11. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002;55(11):1975-88.
12. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101(3):485-512.
13. Delanoë D. The representations of menopause: social products of age and sex. *Contracept Fertil Sex* 1997;25(11):853-60.
14. Delanoë D. Les représentations et les traitements de la ménopause en France. Aspects sociologiques. *Reproduction Humaine et Hormones* 1998;XI(4):335-40.
15. MacLennan AH, MacLennan A, Wenzel S, Chambers HM, Eckert K. Continuous low-dose estrogen and progestogen hormone replacement therapy: a randomised trial. *Med J Aust* 1993;159(2):102-6.
16. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd; 2004.
17. Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *Journal of women's health* (2002) 2003;12(8):723-47.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.

19. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):254-60.
20. Møhrer B, Hextall A, Jackson S. Estrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester (UK): John Wiley and Sons; 2004.
21. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE *et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348(19):1839-54.
22. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews (Online - Update Software)* 2002;(3):CD003122.
23. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279(9):688-95.
24. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285(11):1489-99.
25. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003799.
26. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK *et al.* estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
27. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287(5):591-7.
28. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(3 Pt 1):824-30.
29. Bech P, Munk-Jensen N, Obel E, Ulrich L, Eiken P, Nielsen S. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1998;67(4-5):259-65.
30. Karlberg J, Mattsson LA, Wiklund I. A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(5):367-72.
31. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousal ability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4(1):28-41.
32. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy 2003. <http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/gynae_hrt/2001guideline.cfm> [consulté le 25-10-2003].
33. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W *et al.* Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study. Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):58-66.
34. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D *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;289(24):3243-53.
35. 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;291(14):1701-12.
36. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
37. Lesur-Schwander A. Hormonothérapie substitutive et cancer du sein : le schéma d'administration joue-t-il un rôle ? *La Revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique* 2003;74:1-6.
38. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast

- carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97(6):1387-92.
39. Porch J, Lee I, Cook N, Rexrode K, Buring J. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:847-54.
 40. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term estrogen- and estrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81(3):339-44.
 41. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(4):328-32.
 42. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR *et al.* Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk(1). *Obstet Gynecol* 2002;100(6):1148-58.
 43. Daling J, Malone KE, Doody D. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:2455-64.
 44. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(7):593-600.
 45. Meurer LN, Lena S. Cancer recurrence and mortality in women using hormone replacement therapy: meta-analysis. *J Fam Pract* 2002;51(12):1056-62.
 46. Chelbowski R, Col N. Menopausal hormone therapy after breast cancer. *Lancet* 2004;363:410-11.
 47. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer- Is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
 48. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: a systematic review after the Women's Health Initiative trial. *Hum Reprod* 2004;19(3):741-56.
 49. Kuntz C, Spycykerelle Y, Giordanella J-P. Caractéristiques des femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause : étude descriptive dans la population fréquentant les centres d'examens de santé. *Bull Épidémiol Hebdo* 2004;7:25-8.
 50. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Marchbanks PA *et al.* Association of regimens of hormone replacement therapy to prognostic factors among women diagnosed with breast cancer aged 50-64 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(11 Pt 1):1175-81.
 51. Gertig DM, Erbas B, Fletcher A, Amos A, Kavanagh AM. Duration of hormone replacement therapy, breast tumour size and grade in a screening programme. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80(3):267-73.
 52. Estève J, Séradour B, Jacquemier J, Remontet L. Does a better grade of tumour occurring in women under hormone replacement therapy compensate for their lower probability of detection by screening mammography. *J Med Screen* 2002;9:70-3.
 53. Sacchini V, Zurrada S, Andreoni G, Luini A, Galimberti V, Veronesi P *et al.* Pathologic and biological prognostic factors of breast cancers in short- and long-term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):266-71.
 54. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DS, Barlow WE *et al.* Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4314-21.
 55. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL *et al.* Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289(24):3254-63.
 56. Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(2):325-34.
 57. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):30-7.
 58. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355(9200):270-4.

59. Cohen ME. Effect of hormone replacement therapy on cancer detection by mammography. *Lancet* 1997;349(9065):1624.
60. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196(2):433-7.
61. Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999; 54(5):285-8.
62. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA *et al.* Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209(2):511-8.
63. Séradour B, Estève J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhône programme. *J Med Screen* 1999;6:99-102.
64. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1739-48.
65. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):304-13.
66. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding - 1999 (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd; 2004.
67. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;275(5):370-5.
68. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC *et al.* Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(15):1110-6.
69. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A *et al.* Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestin. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1131-7.
70. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349(9050):458-61.
71. Newcomb PA, Trentham-Dietz A. Patterns of postmenopausal progestin use with estrogen in relation to endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(2):195-201.
72. Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL *et al.* Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1456-61.
73. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(3):472-9.
74. Negri E, Tzonou A, Beral V, Laggiou P, Trichopoulos D, Parazzini F *et al.* Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999;80(6):848-51.
75. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000;53(4):367-75.
76. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ *et al.* estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
77. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk : a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105(3):408-12.
78. MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and estrogen replacement therapy. A meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995;162(9):491-3.

79. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7 (8):653-9.
80. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *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;288(3):321-33.
81. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 2003;349(6):523-34.
82. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-84.
83. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
84. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D *et al.* Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132(9):689-96.
85. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103(5):638-42.
86. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
87. Cherry N. estrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: A randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360(9350):2001-8.
88. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy-results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and haemostasis* 2000;84(6):961-7.
89. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002;109(9):1056-62.
90. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001;345(17):1243-9.
91. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk - Impact de la voie d'administration des œstrogènes sur le risque thrombo-embolique veineux chez les femmes ménopausées. *Lancet* 2003;362(9382):428-32.
92. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136(9):680-90.
93. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, Ducimetiere P, Arveiler D, Montaye M *et al.* Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004;19(1):25-32.
94. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22(6):316-25.
95. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM *et al.* Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(4):499-503.
96. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P *et al.* Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke* 2000;31(9):2074-9.

97. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thrombæmبولism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348(9033):977-80.
98. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996;25(7):277-80.
99. Chapurlat RD, Gamero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11(6):493-8.
100. Organisation mondiale de la santé. Évaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose pré-ménopausique. Genève: OMS; 1994.
101. Baudoin C, Fardellone P, Potard V, Sebert JL. Fractures of the proximal femur in Picardy, France, in 1987. *Osteoporos Int* 1993;3(1):43-9.
102. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Albarede JL, Mansat M, Utheza G *et al.* Risk factors for hip fracture. MEDOS study: results of the Toulouse Centre. *Bone* 1993;14 Suppl 1:S77-S80.
103. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E *et al.* Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348(9021):145-9.
104. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. Paris: Inserm; 2000.
105. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1729-38.
106. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7(9):1005-10.
107. Kanis J, Johnell O, Oden A, Dawson A, de Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
108. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929-36.
109. Siris E, Miller P, Barrett-Connor E, Faulkner K, Werhen L, Abbott T *et al.* Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in post-menopausal women. *JAMA* 2001;286:2815-22.
110. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1(8218):459-61.
111. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1526-36.
112. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *BMJ* 1989;298(6678):924-8.
113. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC, Jr. Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med* 1990;112(2):96-101.
114. Kroger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis-a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;55(1):1-7.
115. Torgerson DJ, Campbell MK, Reid DM. Life-style, environmental and medical factors influencing peak bone mass in women. *Br J Rheumatol* 1995;34(7):620-4.
116. Salamone LM, Glynn NW, Black DM, Ferrell RE, Palermo L, Epstein RS *et al.* Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1557-65.
117. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS *et al.* An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12(7):519-28.
118. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of

- nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(22):2891-7.
119. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen M, Heikkinen A, Alhava E, Honkanen R *et al.* HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998;31(1):45-54.
120. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P *et al.* Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36(3):181-93.
121. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529-39.
122. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The writing group for the PEPI. *JAMA* 1996;276(17):1389-96.
123. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, Fardellone P, de Vernejoul MC, Cormier C *et al.* A combination of low doses of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11(2):177-87.
124. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(11):897-904.
125. Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C, Dain MP *et al.* Matrix delivery transdermal 17beta-estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. The International Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9(4):358-66.
126. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):524-8.
127. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):508-16.
128. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):517-23.
129. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi J *et al.* A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12(2):140-51.
130. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2419-22.
131. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Bennink HJ. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999;13(4):230-7.
132. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L *et al.* Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd; 2004.
133. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):552-9.
134. Bonaiuti D, Shea B, Lovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper H *et al.* Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester (UK): John Wiley and Sons; 2004.
135. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B *et al.* Meta-analyses of

- therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):540-51.
136. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW *et al.* Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(11):875-83.
137. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Archives of Internal Medicine* 2002;162(6):665-72.
138. Gallagher J, Rapuri P, Haynatzki G, Detter J. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4914-23.
139. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12(5):385-90.
140. Neele S, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos J, Netelenbos J. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002;30(4):599-603.
141. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997;277(7):543-7.
142. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TAI *et al.* Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003;10(5):412-9.
143. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P *et al.* Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34(4):728-35.
144. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122(1):9-16.
145. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG *et al.* Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *BMJ* 1998;316(7148):1858-63.
146. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW *et al.* Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117(1):1-9.
147. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
148. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
149. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344-52.
150. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML *et al.* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91.
151. Institut national de veille sanitaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Hôpitaux de Lyon, Réseau français des registres du cancer. Remontet L, Buemi

- A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice: INVS; 2003.
152. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillepsie W, Weaver B, Zytaruk N *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.VIII: meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):560-9.