



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 mars 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 19 mars 2002 (JO du 5 juin 2002)

**ESTREVA , comprimé sécable**  
**Boîte de 28 (CIP : 339 632-3)**

**ESTREVA 0,1%, gel dermique avec pompe doseuse**  
**Flacon de 50 g (CIP : 339 130-8)**

**Laboratoires THERAMEX**

estradiol hémihydraté  
estradiol anhydre

Code ATC : G03CA03

Date des AMM : 9/10/1995

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

Estradiol hémihydraté (forme orale)

Estradiol anhydre (forme gel)

### 1.2. Indications

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Prévention du risque de fracture lié à l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention du risque de fracture lié l'ostéoporose (forme orale seulement).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

### 1.3. Posologie et mode d'administration

#### ESTREVA , comprimé sécable

Voie orale.

1 comprimé par jour, soit 1,5 mg d'estradiol, de préférence de 21 à 28 jours par cycle.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par ESTREVA, comprimé sécable.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté au moins 12 jours par mois pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise.

Ne pas doubler la dose suivante pour compenser la dose oubliée. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spotting et de saignements.

#### ESTREVA 0,1%, gel avec pompe doseuse

ESTREVA 0,1 %, gel est présenté en flacon avec pompe doseuse.

Chaque pression délivre 0,5 g de gel, soit 0,5 mg d'estradiol.

La posologie moyenne est de 1,5 g de gel par jour, soit 3 pressions, pendant 24 à 28 jours.

La posologie sera adaptée en fonction des besoins individuels des patientes, d'une éventuelle production résiduelle d'estradiol et des paramètres pharmacocinétiques individuels. La posologie individuelle peut être comprise entre 0,5 et 3 g de gel par jour.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Chez des femmes non hystérectomisées, il est hautement recommandé d'associer un progestatif au moins 12 à 14 jours par cycle pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

1) discontinu (de façon cyclique) pendant 24 à 28 jours, suivi d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Chez les femmes non-hystérectomisées, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement estrogénique. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.

2) continu : sans aucune période d'arrêt du traitement. Chez les femmes non hystérectomisées, le progestatif sera administré au moins 12 jours par mois. Une hémorragie de privation peut apparaître à l'arrêt du progestatif.

Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué dans les cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de saignements et de spottings.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### **ESTREVA 0,1 %, gel**

#### Avis de la Commission du 8 novembre 1995

Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure de type IV par rapport à OESTRODOSE en terme de commodité d'emploi.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

#### Avis de la Commission du 4 novembre 1998

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

### **ESTREVA, comprimé sécable**

#### Avis de la commission du 9 octobre 1996

Une étude de biodisponibilité conduite *versus* PROGYNOVA 2 mg a montré la bioéquivalence de ces deux spécialités.

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base d'estradiol dans l'indication des corrections de la carence oestrogénique de la femme ménopausée, ovariectomisée ou hypogonadique.

Les comprimés sécables permettent de réduire les doses en cas de troubles liés au surdosage en estradiol chez certaines femmes.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte de 28 est adapté à la délivrance mensuelle.

#### Avis de la commission du 17 novembre 1999

La Commission constate qu'un traitement progestatif est associé à ESTREVA dans environ 80 % des cas (données IMS-DOREMA).

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

## **ESTREVA 0,1% gel et comprimé sécable**

Avis de la commission du 20 février 2002

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important chez les femmes hystérectomisées ou non hystérectomisées, pour ces dernières il est nécessaire d'associer un progestatif.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Le niveau de service médical rendu par ESTREVA 0,1 %, gel transdermique et ESTREVA, comprimé est important.

### **3 MEDICAMENTS COMPARABLES**

#### **3.1. Classement ATC**

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles  
G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale  
G03C : Estrogènes  
G03CA : Estrogènes naturels et hémi-synthétiques non associés  
G03CA03 : Estradiol

#### **3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Ce sont toutes les spécialités à base d'estrogènes :

1/ Voie cutanée : dispositifs transdermiques et gels à base d'estrogènes :

- Estradiol hémihydraté :

DELIDOSE 0,5 mg/0,5g et 1 mg/1g

Application du dispositif 1 fois par semaine :

CLIMARA\* 50 µg / 24 h

DERMESTRIL SEPTEM 25, 50 et 75 µg / 24 heures

ESTRAPATCH 40, 60, 80 µg / 24 h

FEMSEPT 50, 75 et 100 µg / 24 h

THAIS SEPT 25, 50 et 75 µg / 24 h

Application du dispositif 2 fois par semaine :

ESTRADIOL G Gam 37,5, 50, 75 et 100 µg / 24 h

EVAFILM 50 et 100 µg / 24

MENOREST\* 25, 37,5, 50, 75 et 100 µg / 24 h

OESCLIM 25, 37,5, 50 et 75 µg / 24 h

- Estradiol :

OESTRODOSE 0,06 %

OSTROGEL 0,06 %

ESTREVA GEL 0,01 %

Application du dispositif 2 fois par semaine :

DERMESTRIL 25, 50 et 100 µg/24 h

ESTRADERM TTS 25, 50 et 100 µg/24 h

ESTRADIOL NOVARTIS 37,5, 50\*, 75\* et 100\* µg / 24 h

THAIS 25, 50 et 100 µg / 24 h

VIVELLEDOT 37,5, 50\*, 75\* et 100\* µg / 24 h

\* Spécialités ayant l'indication prévention de l'ostéoporose.

2/ Voie orale : comprimés à base d'estrogènes :

- estradiol administré par voie orale

ESTREVA, comprimé

PROVAMES 1 mg et 2 mg, comprimé

OROMONE 1 mg et 2 mg, comprimé

- estriol :  
PHYSIOGINE 1mg, comprimé

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont l'ensemble des Traitements Hormonaux Substitutifs de la ménopause (THM) quel que soit leur mode d'administration.

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 4.1. Données déposées par le laboratoire

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, et référencées ci dessous<sup>1</sup>.

### 4.2. Publications récentes :

Deux essais randomisés (WHI) ont évalué l'efficacité et la tolérance :

- des associations estro-progestative versus placebo,
- des estrogènes conjugués équins seuls chez les femmes hystérectomisées versus placebo.

Trois études d'observation (MWS, E3N et Nurse) ont évalué l'impact des traitements par THM sur les risques de cancer et les risques de survenue d'événements cardio-vasculaires.

Une étude cas-témoin (ESTHER) a évalué l'impact des traitements par THM sur les risques thrombo-emboliques veineux.

#### 4.2.1. Women's Health Initiative (WHI) : THM, risque cardio-vasculaire, cancer du sein et colorectal, fractures

L'étude WHI JAMA 2002<sup>2</sup>, réalisée aux Etats-Unis, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une association estro-progestative (n=8 506) à celle du placebo (n=8 102) en termes de survenue d'événement cardiovasculaire chez des femmes ménopausées (n=16 608).

Méthodologie : étude contrôlée versus placebo, randomisée.

- critères d'inclusion : femmes ménopausées définies par une absence de règles depuis au moins 6 mois ou hystérectomisées ou utilisatrices de THM, âgées de 50 à 79 ans,
- traitement : les patientes ont reçu soit une association estro-progestative (0,625 mg/j d'estrogènes équins conjugués + 2,5mg/j de medroxyprogestérone acétate), soit le placebo
- la durée de suivi prévue était de 8,5 ans mais l'étude a été arrêtée prématurément après 5,2 ans en raison des risques augmentés chez les femmes ayant pris le THM,
- critère principal de jugement : critère combiné défini par la survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus non fatal et décès d'origine cardiovasculaire).
- critères secondaires de jugement : risque de survenue d'AVC, de cancers (sein, endomètre et colorectal) et de fractures.

Résultats :

*Critère principal* :

Après 5,2 ans de suivi, 164/8 506 (1,9%) événements cardiovasculaires ont été observés

<sup>1</sup> Etude 99-ESG-1-DM, non publiée.

<sup>2</sup> Writing group for the Women's Health Initiative investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women". JAMA 2002 ; 288 : 321-333

chez les femmes recevant l'association estro-progestative (THM) par rapport à 122/8 102 (1,5%) chez les non-utilisatrices. Ceci représente une augmentation du risque relatif de 29% (HR 1,29, IC95% [1,02-1,63]) et une augmentation du risque absolu de 0,4%.

*Critères secondaires :*

- une augmentation de 41% du risque d'AVC a été observée chez les femmes ayant reçu le THM par rapport aux non-utilisatrices : 127 événements versus 85, HR 1,41, IC95% [1,07-1,85],
- une augmentation de 26% du risque de survenue de cancer du sein a été observée chez les femmes ayant reçu le THM par rapport aux non-utilisatrices : 166 cas versus 122, HR 1,26, IC95% [1,00-1,59],
- aucune différence n'a été observée pour les cancers de l'endomètre,
- une diminution de 27% du risque de cancer colorectal a été observé chez les femmes ayant reçu le THM par rapport aux non-utilisatrices: HR 0,63, IC 95% [0,43-0,92],
- une diminution de 24% du risque de fractures a été observée chez les femmes ayant reçu le THM par rapport aux non-utilisatrices : 650 cas versus 788, HR 0,76, IC95% [0,69-0,85].

L'étude WHI JAMA 2004<sup>3</sup> (mise à jour Arch. Intern. of Med. 2006<sup>4</sup>) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'administration de 0,625 mg/j d'estrogènes équins conjugués seuls (sans progestérone associée) ou ECE (n=5 310) à celle du placebo (n=5 429) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires chez des femmes hystérectomisées (n=10 739).

Méthodologie : étude contrôlée versus placebo, randomisée.

- critères d'inclusion : femmes hystérectomisées âgées de 50 à 79 ans,
- traitement : les patientes ont reçu 0,625 mg/j d'estrogènes équins conjugués ou un placebo,
- la durée de suivi prévue était de 8,5 ans mais l'étude a été arrêtée prématurément après 6,8 ans en raison des risques d'AVC augmentés chez les femmes ayant pris le THM,
- critère principal de jugement : critère combiné défini par la survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus non fatal et décès d'origine cardiovasculaire).
- critères secondaires de jugement : risque de survenue d'AVC, de cancers (sein et colorectal) et de fractures.

Résultats :

*Critère principal :*

Après 6,8 ans de suivi, aucune différence sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires n'a été observée chez les femmes ayant reçu l'ECE par rapport aux non-utilisatrices : 177/5 310 (3,3%) événements versus 199/5 429 (3,7%), HR 0,91, IC95% [0,75-1,12].

*Critères secondaires :*

- une augmentation de 39% du risque d'AVC a été observée chez les femmes ayant reçu l'ECE par rapport aux non-utilisatrices : 158/5 310 (3%) événements versus 118/5 429 (2,2%), HR 1,39, IC95% [1,10-1,77],
- aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les cancers du sein et colorectal,
- une diminution de 30% du risque de fractures a été observée chez les femmes ayant reçu l'ECE par rapport aux non-utilisatrices : 503/5 310 (9,5%) événements versus 724/5 429 (13,4%), HR 0,70, IC95% [0,63-10,79].

<sup>3</sup> Women's Health Initiative randomized trial. "effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy". JAMA 2004 ; 291 : 1701-1712.

<sup>4</sup> Women's Health Initiative « Conjugated Equine estrogens and coronary heart disease » Archive International of Medicine, Feb 13, 2006, 166 : 357-65.

Les auteurs ont conclu que "Les estrogènes équins conjugués n'ont pas fourni de protection contre l'infarctus du myocarde ou les décès coronaires chez des femmes ménopausées, sur une période de sept années d'utilisation et ont parallèlement augmenté le risque de survenue d'AVC et diminué le risque de fractures".

Les deux études précitées ont fait l'objet de plusieurs études complémentaires post-hoc réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et reprises dans une mise au point de l'Afssaps en juin 2006<sup>5</sup> :

- l'étude WHI (JAMA. 2003<sup>6</sup>) a évalué la relation entre la pratique d'activités physiques et le risque de survenue de cancer du sein chez 74 171 femmes ménopausées de la cohorte WHI.
- l'étude WHI (Circulation 2005<sup>7</sup>) a évalué la relation entre l'hystérectomie et le risque de survenue de maladie cardiovasculaire chez 89 914 femmes de la cohorte WHI et a mis en évidence un risque relatif plus élevé.
- l'étude WHI (JAMA. 2006<sup>8</sup>) a évalué l'impact des traitements par estrogènes équins conjugués sur l'incidence de survenue de cancer du sein chez 10 739 femmes hystérectomisées. Les auteurs ont conclu : "Après 7,1 ans de traitement, le risque de survenue de cancer du sein n'a pas été augmenté dans le groupe estrogènes équins conjugués par rapport au groupe placebo, chez les femmes hystérectomisées".
- l'étude WHI (Arch. Int. Med 2006<sup>9</sup>) a évalué l'impact des traitements par estrogènes équins conjugués sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires et des thromboses veineuses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires) chez 10 739 femmes hystérectomisées. Les auteurs ont conclu que les estrogènes équins conjugués augmentaient significativement le risque de survenue de thromboses veineuses par rapport au placebo ( $p=0,02$ ). Cette augmentation du risque a été observée dans les deux premières années de traitement. En revanche, aucune augmentation significative du risque de maladie cardio-vasculaire n'a été observée.
- l'étude Maturitas 2006<sup>10</sup> a évalué la relation entre le risque de survenue de cancer du sein et la prise antérieure de THM chez 16 608 femmes de l'étude WHI. Les auteurs ont conclu que le risque de survenue de cancer du sein était significativement augmenté ( $p=0,03$ ) chez les femmes traitées par THM avant l'entrée dans l'étude (HR 1,96 versus placebo, IC95% [1,17-3,27]) par rapport au non-utilisatrices (HR 1,02 versus placebo, IC95% [0,77-1,36]).

#### 4.2.2. Million Women Study (MWS) : THM, cancer du sein et de l'endomètre

Cette étude de cohorte<sup>11</sup>, réalisée en Grande-Bretagne, a étudié l'impact des traitements par THM sur l'incidence de cancer du sein chez 1 084 110 femmes ménopausées de 50 à 64 ans suivies pendant 3 à 4 ans. La moitié des ces femmes étaient traitées par THM. 9364 cancers du sein, dont 637 mortels, ont été diagnostiqués pendant cette période de suivi.

<sup>5</sup> Afssaps – Mise au point "Le traitement hormonal de la ménopause (THM)"- Point d'étape, juin 2006.

<sup>6</sup> Mac Tiernan A et al. "Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women : the Women's Health Initiative cohort study" JAMA 2003, September 10, 2003;vol 290:1331-6.

<sup>7</sup> Howard B et al. "Risk of Cardiovascular Disease by Hysterectomy Status, With and Without Oophorectomy The Women's Health Initiative Observational Study" Circulation. 2005;111:1462-1470.

<sup>8</sup> WHI Investigator, Stefanick et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy". JAMA. 2006 Apr 12 ; 295(14) : 1647-57.

<sup>9</sup> Curb J. D et al. "Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus" Arch Intern Med, vol 166, April 10, 2006 : 772-780.

<sup>10</sup> Anderson GL et al. "Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin" Maturitas 2006, accepted 5 May 2006, in press.

<sup>11</sup> Million Women Study Collaborators « Breast cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2003 ; 362 : 419-27.

L'analyse des résultats a montré que, chez les femmes ayant utilisé un THM avant l'inclusion dans l'étude, le risque de survenue de cancer du sein était significativement augmenté par rapport aux non-utilisatrices : RR 1,66, IC95% [1,58-1,75],  $p < 0,0001$ .

Ce risque, variable en fonction du type de THM utilisé, a été :

- augmenté chez les femmes ayant utilisé une association oestro-progestative : RR=2,00 ; IC 95% [1,88 – 2,12]  $p < 0,0001$ ,
- augmenté chez les femmes ayant utilisé de la tibolone : RR=1,45 ; IC 95% [1,25 – 1,68]  $p < 0,0001$ ,
- augmenté chez les femmes ayant utilisé un estrogène seul : RR=1,30 ; IC 95% [1,21 – 1,40],  $p < 0,0001$ .

L'étude MWS a fait l'objet de plusieurs études complémentaires post-hoc réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et reprises dans une mise au point de l'Afssaps en juin 2006<sup>4</sup> :

- l'étude MWS (Lancet 2005<sup>12</sup>) a évalué l'impact des traitements par différents THM (oestro-progestatif continu, oestro-progestatif séquentiel, estrogène seul, tibolone) sur l'incidence de cancer de l'endomètre chez 716 738 femmes non hystérectomisées suivies pendant 3 à 4 ans. Les auteurs ont conclu : l'utilisation d'estrogène seul ou de tibolone a augmenté le risque de survenue de cancer de l'endomètre par rapport à la non-utilisation. L'ajout d'un progestatif a permis d'annuler ce risque. Néanmoins, les associations oestro-progestatives ont augmenté le risque de survenue de cancer du sein".
- l'étude MWS (Lancet Oncology 2006<sup>13</sup>) a évalué la relation entre les types histologiques de cancer du sein et la prise de THM (13 782 types histologiques de cancer étudiés).

#### 4.2.3. E3N<sup>14</sup> : THM et cancer du sein

Cette étude épidémiologique française a étudié l'impact des THM sur l'incidence de cancer du sein chez près de 55 000 femmes ménopausées de la MGEN suivies pendant 2,8 ans. 948 cancers du sein ont été diagnostiqués pendant cette période de suivi.

L'analyse des résultats a montré une augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THM par rapport aux non-utilisatrices : RR 1,2, IC95% [1,1 – 1,4].

L'examen, selon le type d'hormone, suggère que le sur-risque de développer un cancer du sein semble :

- minime avec un estrogène seul : RR 1,1 ; IC 95% [0,8 – 1,6],
- augmenté de 40 % lorsque l'estrogène est associé à un progestatif de synthèse : RR 1,4 ; IC 95% [1,2 – 1,7],
- absent à court terme, lorsque l'estrogène est associé à la progestérone micronisée : RR 0,9 ; IC 95% [0,7 – 1,2].

L'étude E3N a fait l'objet de plusieurs publications ultérieures réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et d'autres ont été présentées lors de congrès internationaux et reprises dans une mise au point de l'Afssaps au juin 2006<sup>4</sup> :

- l'étude (11ème congrès international sur la ménopause, Buenos Aires octobre 2005<sup>15</sup>) réalisée chez 69 647 femmes suivies pendant 7,7 ans a confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par un THM combiné comprenant

---

<sup>12</sup> Million Women Study Collaborators « Endometrial cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2005 april 30, 365 : 1543-51.

<sup>13</sup> Reeves GK et al. "Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis" Lancet, October 19, 2006 :1-9.

<sup>14</sup> Fournier A, Clavel-Chapelon F et al. "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort". Int J Cancer 2005 Apr 10;114(3):448-54.

<sup>15</sup> Afssaps – Mise au point "Le traitement hormonal de la ménopause (THM)"- Point d'étape, juin 2006.



- un progestatif de synthèse (RR : 1,3 avec la dydrogestérone, 1,8 si le progestatif est l'acétate de chlormadinone, médrogestone, acétate de medroxyprogestérone acétate de nomégestrol, promégestone et acétate de norethistérone). Cette augmentation a été moins marquée avec la dydrogestérone comparativement aux autres progestatifs de synthèse. Les résultats ont également suggéré que le risque de cancer du sein ne serait pas augmenté chez les femmes prenant un estrogène (essentiellement par voie transdermique) associé à la progestérone micronisée et ce, quelle que soit la durée d'utilisation dans la période étudiée. Par ailleurs, une augmentation du risque a été observée avec l'utilisation d'estrogènes seuls (RR :1,4).
- l'étude E3N (Int. J. Cancer 2004<sup>16</sup>) a évalué la relation entre le poids, l'indice de masse corporel et les risques de survenue de cancer du sein chez 94 805 femmes de la cohorte E3N.
  - l'étude E3N (Breast Cancer Res Treat 2007<sup>17</sup>) a évalué la relation entre le type de THM utilisé (estrogène seul, association estrogène+progestérone naturelle, association estrogène+dydrogestérone, association estrogène+autres progestatifs) et la survenue de cancer du sein chez 80 377 femmes ménopausées. Sur la base des résultats de cette étude, les auteurs préconisent l'utilisation de progestérone naturelle ou de dydrogestérone qui ne semblent pas augmenter le risque de survenue cancer du sein.

#### 4.2.4. ESTHER : THM et risque thrombo-embolique veineux

Cette étude<sup>18</sup> française, multicentrique cas-témoin a étudié l'influence de la voie d'administration d'estrogènes sur le risque thrombo-embolique veineux (155 cas appariés à 381 contrôles).

L'analyse des résultats a montré une augmentation du risque thrombo-embolique veineux chez les utilisatrices d'estrogène par voie orale par rapport aux non-utilisatrices : 32 événements (21%) dans le groupe estrogène voie orale versus 27 (7%) dans le groupe contrôle : RR 3,5, IC95% [1,8 – 6,8].

Ce risque ne semble pas augmenté par l'utilisation d'estrogène par voie transdermique : 30 événements (19%) versus 93 (27%) dans le groupe contrôle : RR 0,9, IC95% [0,5 – 1,6].

L'analyse, selon la voie d'administration, suggère que le risque est augmenté lorsque l'estrogène est administré par voie orale par rapport à la voie transdermique : RR 4,0 ; IC95% [1,9 – 8,3].

L'étude ESTHER a fait l'objet de plusieurs études complémentaires réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et reprises dans une mise au point de l'Afssaps en juin 2006 :

- l'étude ESTHER (Circulation 2005)<sup>19</sup>, a évalué l'impact de la voie d'administration d'estrogène sur le risque thrombo-embolique veineux (235 cas appariés à 554 contrôles). Cette étude a confirmé l'augmentation du risque thromboembolique veineux chez les femmes recevant un estrogène par voie orale quelque soit le progestatif associé (OR : 4,3 ; IC 95 % [2,6 ; 7,2]).
- l'étude ESTHER (271 cas appariés à 610 contrôles, Circulation 2007<sup>20</sup>) a évalué l'impact de la voie d'administration d'estrogène sur le risque thrombo-embolique

<sup>16</sup>: Fournier a et al. "Breast Cancer Risk in Relation to Different Types of Hormone Replacement Therapy in the E3N-EPIC Cohort" Int. J. Cancer 2004, vol 114: 1-7.

<sup>17</sup>: Fournier a et al. "Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study" Breast Cancer Res Treat 2007, Accepted 15 January 2007, , in press.

<sup>18</sup> Scarabin PY, EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group "Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk". Lancet. 2003 Aug 9;362:428-32.

<sup>19</sup> Straczek C, Scarabin PY et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. "Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration". Circulation. 2005 Nov 29 ; 112(22) ; 3495-500.

<sup>20</sup> Canonico M et al. "Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among postmenopausal Women Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study" Circulation. 2007;115:840-845.

veineux et a confirmé l'augmentation du risque thromboembolique veineux chez les femmes recevant un THM estroprogestatif comportant un estrogène par voie orale. Le risque serait également augmenté chez les femmes utilisant un estrogène par voie transdermique en association à un dérivé norpregnane. Par contre, les résultats suggèrent que le risque ne serait pas augmenté chez les femmes recevant un estrogène par voie transdermique seul ou en association à la progestérone micronisée ou à un dérivé pregnane.

#### 4.2.5. NURSE : THM et risque de cancer du sein

Cette étude<sup>21</sup> de cohorte a étudié l'impact des durées de traitements par estrogène sur la survenue de cancer du sein chez 11 508 femmes hystérectomisées de 30 à 55 ans. L'analyse des résultats n'a pas montré d'augmentation significative du risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'estrogène par rapport aux non-utilisatrices pour des traitements de :

- moins de 5 ans : RR 0,96, IC95% [0,75-1,22],
- 5 à 9,9 ans : RR 0,90, IC95% [0,73-1,12],

Le risque de survenue de cancer du sein a été augmenté chez les utilisatrices d'estrogène traitées au long cours par rapport aux non-utilisatrices pour des traitements de :

- 10 à 14,9 ans : RR 1,06, IC95% [0,87-1,30],
- 15 à 19,9 ans : RR 1,18, IC95% [0,95-1,48],
- plus de 20 ans : RR 1,42, IC95% [1,13-1,77].

L'étude NURSE a fait l'objet de plusieurs études complémentaires réalisées dans des sous-populations de patientes :

- l'étude NURSE (Journal of women's health 2006<sup>22</sup>) a évalué la relation entre le risque de survenue d'événement coronaire et le délai de mise en route d'un traitement par THM après l'apparition de la ménopause.
- l'étude NURSE (JAMA 2006<sup>23</sup>) a évalué la relation entre la variation du poids et le risque de survenue de cancer du sein chez 87 143 femmes de la cohorte NURSE.

#### 4.2.6. Conclusion des publications récentes

Sur la base de certaines de ces publications, la « Mise au point de l'Afssaps en date de juin 2006<sup>6</sup> », a établi que :

##### **1/ En termes d'efficacité :**

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

##### Prévention du risque de fracture lié l'ostéoporose :

###### 1/ Effet sur la densité osseuse

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

<sup>21</sup> Chen WY. et al. "Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer" Arch Intern Med, vol 166, may 8, 2006: 1027-1072.

<sup>22</sup>Grodstein F et al. "Hormone Therapy and Coronary Heart Disease : The Role of Time since Menopause and Age at hormone Initiation" Journal of women's health, Vol 15, n°1, 2006 : 35-44.

<sup>23</sup>Heather Eliassen et al. "Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer" JAMA, July 12, 2006—Vol 296, No. 2 193-201.

## *2/ Effet sur les fractures*

Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale (en l'absence de mesure de la densité minérale osseuse -DMO-). Le bénéfice anti-fracturaire (en termes de risque relatif) est identique quel que soit le risque fracturaire initial. Dans l'étude WHI [2], le pourcentage de fractures observées au terme de 5 années de traitement est de 8,6 % chez les femmes ayant reçu un THM, versus 11,1 % chez les femmes non traitées. La durée pendant laquelle le risque fracturaire est réduit après l'arrêt du traitement n'est pas connue mais il semble qu'elle ne soit pas supérieure à quelques années. Il n'est pas établi non plus qu'un THM administré en début de ménopause prévienne les fractures à distance de l'arrêt du traitement. Enfin, il n'y a pas ou peu de données d'efficacité sur la prévention des fractures en cas de ménopause précoce, de DMO basse, ainsi que chez les femmes ayant des antécédents de fractures vertébrales.

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

## **2/ En termes de risques (cf. annexe 1)**

### Cancer du sein :

Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM estroprogestatif. Ce sur-risque de cancer augmente avec la durée du traitement et l'âge de la patiente. Aucune différence n'est démontrée ni en fonction de la voie d'administration (orale, extra-digestive), ni en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu). Des données (E3N) suggèrent que le sur-risque de cancer du sein lié au traitement estroprogestatif pourrait varier en fonction du type de progestatif mais ces données nécessitent d'être confirmées.

### Risque cardio-vasculaire :

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

### Risque thrombo-embolique veineux

Il existe une élévation du risque de maladie veineuse thromboembolique sous THM estroprogestatif. Ce risque ne semble pas exister avec les estrogènes administrés par voie transdermique, excepté lorsqu'ils sont associés aux dérivés norpregnanes, mais ces données nécessitent d'être confirmées.

## **5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions d'ESTREVA comprimé est de 94 000 en cumul mobile annuel à novembre 2006. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions d' ESTREVA gel est de 390 000 en cumul mobile annuel à novembre 2006.

La spécialité ESTREVA gel est majoritairement prescrite dans les troubles de la ménopause et du climatère féminin (58%).

Elle est prescrite dans 66% des cas à des femmes âgées de 51 à 60 ans.

La posologie journalière prescrite est de 2 pressions de 0,5 g par jour (41% des prescriptions) et de 1 pression par jour dans 32% des cas.

La durée de prescription correspond dans 58% des cas à une prescription de 180 jours.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les manifestations cliniques de la ménopause (troubles vasomoteurs, troubles trophiques génito-urinaires et troubles psychiques) peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.

Le rapport efficacité / effets indésirables d'ESTREVA gel 0,1% est important.

Le rapport efficacité / effets indésirables d'ESTREVA comprimé est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prise en charge des femmes présentant des troubles du climatères seuls ou associés à de l'ostéoporose et de seconde intention dans la prévention du risque de fracture lié à l'ostéoporose post-ménopausique des patientes non symptomatiques présentant une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose (forme orale seulement).

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique <sup>24,25,26,27</sup>

#### Troubles du climatère :

Chez les femmes souffrant de troubles du climatère lors de la ménopause (bouffées de chaleur, sudations nocturnes, sécheresse vaginale...), un THM peut être instauré si la femme le souhaite et si ces troubles sont perçus comme suffisamment gênants pour altérer la qualité de vie.

Dans ce cas, le rapport efficacité/effets indésirables du THM peut être considéré comme favorable, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible et avec une réévaluation régulière.

#### Prévention du risque de fracture lié à l'ostéoporose post-ménopausique

Selon l'Afssaps (Mise au point juin 2006<sup>6</sup>), dans la prévention du risque fracturaire, le rapport efficacité/effets indésirables du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles. L'administration d'un THM pourra être néanmoins être envisagée chez la femme ménopausée à risque élevé de fractures :

<sup>24</sup> Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal substitutif » 30 janvier 2003.

<sup>25</sup> Afssaps « Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif » Communiqué de synthèse - 3 décembre 2003.

<sup>26</sup> Afssaps/Anaes « les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause » Rapport d'orientation - 11 mai 2004.

<sup>27</sup> Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM » Point d'étape – juin 2006.

- lorsque la patiente présente des troubles du climatère qu'elle perçoit comme altérant sa qualité de vie (cf. ci-dessus) ;
- lorsque la patiente présente une intolérance ou une contre-indication à un autre traitement indiqué dans la prévention du risque de fracture lié à l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport efficacité/effets indésirables. Les traitements alternatifs sont les bisphosphonates et le raloxifène. On manque encore de données sur leur utilisation au-delà de 5 ans.

Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM estroprogestatif. Ce sur-risque de cancer augmente avec la durée du traitement et l'âge de la patiente. Aucune différence n'a été démontrée en fonction de la voie d'administration (orale, extra-digestive), ni en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu). Des données suggèrent que le sur-risque de cancer du sein lié au traitement estroprogestatif pourrait varier en fonction du type de progestatif mais ces données nécessitent d'être confirmées. En cas d'instauration du THM en début de ménopause, le sur-risque de cancer du sein reste faible avant la 5<sup>ème</sup> année de traitement. Au-delà, ce risque doit être pris en compte. Il devient notable après 65 ans.

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

#### Recommandations générales

A l'instauration du traitement, une information claire sur les risques inhérents au traitement doit être communiquée aux patientes. Par ailleurs, le rapport efficacité/effets indésirables du traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

- Quelle que soit l'indication, il est rappelé que :
  - avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels. Le THM est contre-indiqué en cas de cancer du sein connu ou suspecté, ou d'autres tumeurs estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par ex. cancer de l'endomètre) ;
  - l'utilisation d'un THM chez des patientes présentant des antécédents d'accident thrombo-embolique veineux ou un état thrombotique connu nécessite une évaluation attentive du rapport efficacité/effets indésirables. Le THM est contre-indiqué en cas d'accident thrombo-embolique veineux en évolution, ou d'antécédents thrombo-emboliques veineux récidivants ;
  - le THM est également contre-indiqué dans les situations suivantes : hémorragie génitale sans diagnostic établi, accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution, affection hépatique aiguë ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques, hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

### **6.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

## ANNEXE 1

### RISQUES LIES A L'UTILISATION DE THM

Mise au point Afssaps, juin 2006 « [http://afssaps.sante.fr/htm/10/thm/thm\\_mise\\_aupoint.pdf](http://afssaps.sante.fr/htm/10/thm/thm_mise_aupoint.pdf) »

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

#### Cancer du sein

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

D'après l'essai WHI<sup>28</sup>, il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM estroprogestatif. Ce sur-risque de cancer augmente avec la durée du traitement. La WHI rapporte pour la première fois que les tumeurs mammaires ont été diagnostiquées à un stade plus invasif<sup>29</sup>. L'hypothèse d'un retard de diagnostic est évoquée, lié à une hyperdensité mammaire engendrée par la prise de THM. Sur la base des données actuelles, un THM à base d'estrogènes seuls ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein<sup>30,31</sup>. L'augmentation du risque de cancer du sein liée au THM estroprogestatif pourrait dépendre du type de THM, d'après l'étude observationnelle française E3N. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM associe un estrogène (essentiellement par voie transdermique) à la progestérone micronisée<sup>32,33</sup>. Ce résultat nécessite d'être confirmé par d'autres études.

#### Cancer de l'endomètre

L'absence d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lorsque les estrogènes, connus pour augmenter ce risque, sont associés à un progestatif en continu est retrouvée par l'étude MWS alors que les progestatifs administrés en séquentiel ne supprimeraient pas totalement le risque<sup>16,34,35</sup>. Par ailleurs, dans cette même étude, il a été suggéré que la tibolone, sur une durée moyenne de suivi de 3,4 ans, augmenterait le risque de survenue du cancer de l'endomètre.

#### Cancer de l'ovaire

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

<sup>28</sup> Writing group for the Women's Health Initiative investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women". JAMA 2002 ; 288 : 321-333.

<sup>29</sup> Chlebowsky et al. . "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy post menopausal women (WHI)". JAMA 2003 ; 289 : 3243-53.

<sup>30</sup> Women's Health Initiative randomized trial. "effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy". JAMA 2004 ; 291 : 1701-1712.

<sup>31</sup> WHI Investigator, Stefanick et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in oostmenopausal women with hysterectomy". JAMA. 2006 Apr 12 ; 295(14) : 1647-57.

<sup>32</sup> Fournier A, Clavel-Chapelon F "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort". Int J Cancer 2005 Apr 10;114(3):448-54.

<sup>33</sup> Clavel et al. "HRT and Breast cancer" 11ème congrès international sur la ménopause, Buenos Aires – octobre 2005.

<sup>34</sup> Anderson et al. "Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures : the Women's Health Initiative randomized trial". JAMA 2003 ; 290 : 1739-48.

<sup>35</sup> Million Women Study Collaborators « Endometrial cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2005 april 30, 365 : 1543-51.

### Risque thrombo-embolique veineux

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

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

### Risque cardiovasculaire

Les études randomisées HERS I et II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)<sup>36,37</sup> avaient montré que le THM, administré par voie orale, ne diminuait pas les risques cardiovasculaires chez les femmes ayant une maladie coronaire.

Les données de WHI confirment que le THM estroprogestatif ne protège pas du risque d'accident coronaire et entraînerait même une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardiovasculaires. Cette augmentation du risque d'accident ischémique a été observée chez des femmes de plus de 60 ans, traitées par estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone. De même, les résultats des analyses de l'autre étude WHI montrent que le traitement par estrogènes seuls n'exerce pas d'effet protecteur sur la survenue de maladies coronariennes, en particulier chez les femmes de plus de 60 ans, et augmente le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (WHI)<sup>30, 38</sup>.

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

### Troubles cognitifs :

Contrairement à ce qui était espéré, il n'y a pas aujourd'hui de données mettant en évidence un effet protecteur du THM sur les troubles cognitifs. Le THM pourrait même accroître le risque de démence (chez des femmes de plus de 65 ans)<sup>40</sup>.

Cette nouvelle analyse des données de risques reste en accord avec les conclusions déjà formulées en mai 2004 dans le rapport de l'audition publique Anaes/Afssaps<sup>41</sup>.

<sup>36</sup> Hulley et al. "Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women (HERS I)", JAMA, 1998, 280 : 605-613.

<sup>37</sup> Hulley S. et al. "Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II)". JAMA, 2002, 288 : 58-66.

<sup>38</sup> Women's Health Initiative « Conjugated Equine estrogens and coronary heart disease » Archive International of Medicine, Feb 13, 2006, 166 : 357-65

<sup>39</sup> Bath et al. "Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke:a meta-analysis". BMJ. 2005 Feb 12 ; 330(7487) : 342.

<sup>40</sup> Shumaker SA et al. "Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women : The Women's Health Initiative Memory Study (WHI)". JAMA 2003, 289 (20):2651-62.

<sup>41</sup> Rapport d'orientation Anaes/Afssaps - Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 11 mai 2004.