

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause
Rapport d'évaluation
28 mai 2014

Table des matières

01	Contexte et objet de la reevaluation	3
01.1	Historique et contexte de la réévaluation	3
01.2	Rappel des précédentes évaluations	4
02	Données de vente	8
03	Comparateurs cliniquement pertinents	9
03.1	Médicaments	9
3.1.1	Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées	9
3.1.2	Prévention de 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 de l'ostéoporose.	9
04	Recherche documentaire	10
04.1	Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques.....	10
04.2	Sources des données identifiées dans la littérature	10
04.3	Stratégie et résultats de la recherche documentaire	10
04.4	Sélection des études.....	12
05	Donnees deposées par les laboratoires	12
05.1	Efficacité.....	12
05.2	Tolérance.....	14
06	Place dans la stratégie thérapeutique.....	15
07	Rappel des mises au point de l'afssaps.....	17
07.1	Point d'étape – juillet 2006	17
07.2	Point d'information – février 2008.....	18
07.3	EMA – janvier 2010	18
08	Analyse des données de la littérature parues depuis la dernière mise au point de l'Afssaps en 2008.....	19
08.1	Analyses globales (étudiant plusieurs critères : risque cardiovasculaire, cancers, fractures, décès.....)	19
08.2	Mortalité toutes causes	25
08.3	Pathologie mammaire.....	26
8.3.1	Pathologies prolifératives bénignes du sein	26
8.3.2	Cancer du sein	27
08.4	Risque thrombo- embolique veineux.....	39
08.5	Cardiopathies ischémiques.....	43
08.6	Accidents vasculaires cérébraux.....	46

08.7	Fonction cognitive.....	47
08.8	Fracture ostéoporotique.....	51
08.9	Qualité de vie – signes climatériques.....	52
08.10	Hyperplasie/cancer de l’endomètre	53
08.11	Cancer de l’ovaire	57
08.12	Cancer colorectal	61
08.13	Autres cancers	64
8.13.1	Cancer du poumon	64
8.13.2	Tumeurs du système nerveux central	66
8.13.3	Cancer de l’œsophage.....	68
8.13.4	Cancer gastrique	69
8.13.5	Cancer cutané	69
8.13.6	Cancer de la thyroïde.....	70
08.14	Divers.....	70
8.14.1	Diabète	70
8.14.2	Lithiase biliaire.....	71
8.14.3	Asthme	72
8.14.4	Dépression	72
8.14.5	Lithiase rénale	73
8.14.6	Incontinence urinaire	74
8.14.7	Cataracte.....	74
09	Résumé & discussion.....	75
09.1	Eléments nouveaux depuis de dernier point de l’Afssaps en 2008.....	75
09.2	Résumés par pathologies	76
9.2.1	Mortalité toutes causes	76
9.2.2	Pathologie mammaire	76
9.2.3	Risque thrombo-embolique veineux.....	78
9.2.4	Cardiopathies ischémiques	78
9.2.5	Accidents vasculaires cérébraux.....	79
9.2.6	Fonction cognitive.....	80
9.2.7	Fractures ostéoporotiques	80
9.2.8	Qualité de vie – signes climatériques.....	80
9.2.9	Hyperplasie / cancer de l’endomètre.....	81
9.2.10	Cancer de l’ovaire.....	81
9.2.11	Cancer colorectal.....	82
9.2.12	Autres cancers.....	82
9.2.13	Autres pathologies	82

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

01.1 Historique et contexte de la réévaluation

La Commission de la transparence, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, a souhaité réévaluer le service médical rendu de l'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique), et notamment sa tolérance à long terme, en se fondant sur les données de la littérature publiées depuis le dernier point d'information de l'Afssaps (février 2008),.

01.2 Rappel des précédentes évaluations

SPECIALITE Principe actif/Voie d'administration	AVIS LE PLUS RECENT	
	DATE	SMR
Estradiol Voie transdermique		
CLIMARA 50 µg/24h	11 mai 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).
DELIDOSE 0,5 mg 1 mg	18 novembre 2009 Renouvellement d'inscription	Important
DERMESTRIL 25 µg/24h 50 µg/24h 100 µg/24h	16 décembre 2009 Renouvellement d'inscription	Important
DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h	16 décembre 2009 Renouvellement d'inscription	important
ESTRADERM 25 µg/24h	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post- ménopausique).
ESTRAPATCH 40 µg/24 h 60 µg/24 h 80 µg/24h	28 mars 2007 Renouvellement d'inscription	Important
ESTREVA 0,1%, gel	28 mars 2007 Renouvellement d'inscription	Important
FEMSEPT 50 µg/24 h 75 µg/24 h 100 µg/24 h	6 Avril 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans l'attente de la réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées
OESTRODOSE	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).
OESTROGEL	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).

OESCLIM 25 µg/24 h 37,5 µg/24 h 50 µg/24h	9 mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans l'attente de la réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées
THAIS 25 µg/24 h 50 µg/24h 100 µg/24h	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).
THAISSEPT 25 µg/24 h 50 µg/24h 75 µg/24h	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).
VIVELLEDOT 25 µg/24h 37,5 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h 100 µg/24h	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post- ménopausique).

Estrogènes Voie orale

Estradiol

ESTREVA comprimé 1,5 mg	28 mars 2007 Renouvellement d'inscription	Important
OROMONE 1 mg 2 mg	8 juillet 2009 Renouvellement d'inscription	Important
PROVAMES 1 mg 2 mg	11 mai 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).

Estriol

PHYSIOGYNE 1 mg	17 mars 2007 Renouvellement d'inscription	Modéré
--------------------	--	--------

Tibolone

LIVIAL 2,5 mg	28 mars 2001 Inscription	Important
------------------	-----------------------------	-----------

Estroprogestatifs

Voie transdermique

Estradiol/lévonorgestrel

FEMSEPTCOMBI 50 µg/10 µg	6 Avril 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans l'attente de la réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées
FEMSEPTTEVO 50 µg/7 µg	6 Avril 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans l'attente de la réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées

**Estroprogestatifs
Voie orale**

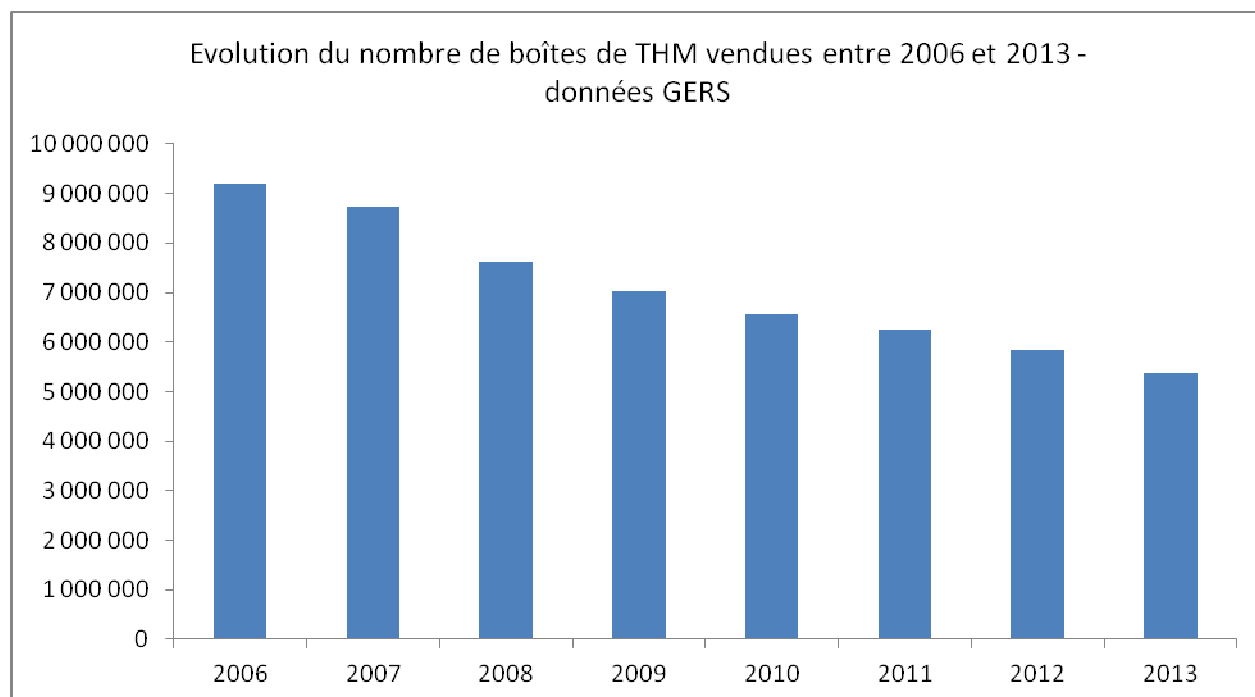
**Estradiol/acétate de
noréthistérone**

ACTIVELLE 1 mg/0,5 mg	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)
KLIOGEST 2 mg/1 mg	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)
NOVOFEMME 1 mg/1 mg;1 mg	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)
TRISEQUENS 2 mg; 1 mg/2 mg;1 mg	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)
Estradiol/gestodène AVADENE 1 mg/0,025 mg	18 avril 2007 Renouvellement d'inscription	Important
Estradiol/dydrogestérone CLIMASTON 1 mg/5 mg 1 mg/10 mg 2 mg/10 mg	9 mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique).
Valérate d'estradiol/acétate de cyprotérone CLIMENE 2 mg ; 2 mg/1 mg	9 Mars 2011 Renouvellement d'inscription	Inchangé [important] dans les indications de l'AMM, dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)
Valérate d'estradiol/diénogest CLIMODIENE 2 mg/ 2mg	18 juillet 2007 Renouvellement d'inscription	Important
Valérate d'estradiol/acétate de médroxyprogestérone DIVINA 2 mg/ 10 mg ; 2 mg	10 juin 2009 Renouvellement d'inscription	Important
DUOVA 1 mg/2,5 mg 1 mg/5 mg 2 mg/5 mg	10 juin 2009 Renouvellement d'inscription	Important

Estradiol/acétate de nomégestrol NAEMIS 1,5 mg ; 1,5 mg/3,75 mg	12 septembre 2007 Renouvellement d'inscription	Important
Progestatifs		
Médrogestone COLPRONE	21 janvier 2009 Renouvellement d'inscription	Important
Dydrogestérone DUPHASTON	21 janvier 2009 Renouvellement d'inscription	Important
Acétate de nomégestrol LUTENYL	21 janvier 2009 Renouvellement d'inscription	Important
Acétate de chlormadinone LUTERAN	27 janvier 2010 Renouvellement d'inscription	Important
Progestérone MENAELLE	18 mars 2009 Renouvellement d'inscription	Important
UTROGESTAN	28 avril 2010 Renouvellement d'inscription	Important
Promégestone SURGESTONE	6 avril 2011 Renouvellement d'inscription	Important dans les indications de l'AMM, excepté dans l'indication « ménopause (en complément d'un traitement estrogénique) » pour laquelle la Commission ne se prononce pas dans l'attente d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

02 DONNÉES DE VENTE

D'après les données GERS concernant les spécialités indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause; le nombre annuel de boîtes vendues a diminué régulièrement entre 2006 et 2013 :



2006: 9 208 372
2007: 8 734 052
2008: 7 630 706
2009: 7 038 007
2010: 6 574 847
2011: 6 242 055
2012: 5 834 057
2013: 5 378 751

Ces données ne comprennent pas les ventes des progestatifs seuls qui ne sont prescrits dans le traitement hormonal de la ménopause qu'en association avec un estrogène

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
ABUFENE (beta-alanine) BOUCHARA – RECORDATI	non	Utilisé dans les bouffées de chaleur de la ménopause	06/04/2011	insuffisant	non

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

La spécialité ABUFENE, « dont l'efficacité ne semble pas se distinguer de celle d'un placebo » (avis du 6 avril 2011) n'est pas un comparateur pertinent des traitements hormonaux de la ménopause.

Il n'existe pas de comparateur pertinent dans cette indication.

3.1.2 Prévention de 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 de l'ostéoporose.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur pertinent dans cette indication

04 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

04.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des données cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Les données fournies par les laboratoires concernant spécifiquement l'efficacité et/ou la tolérance de leur(s) spécialité(s) et publiées après leur dernier renouvellement d'inscription sont résumées dans le paragraphe 04.

Les données concernant l'efficacité et la tolérance du traitement hormonal substitutif de la ménopause mais n'étudiant pas spécifiquement leur(s) spécialité(s) ont été incluses dans la revue de la littérature selon les mêmes critères de sélection que les données issues de la recherche bibliographique.

04.2 Sources des données identifiées dans la littérature

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2008 à mars 2012.

Les sources suivantes ont été interrogées :

pour la littérature internationale : la base de données Medline

la Cochrane Library ;

les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;

les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;

Une veille systématique dans Medline a été effectuée jusqu'en octobre 2013 avec l'équation suivante :

(Hormone Replacement Therapy OR "Estrogen Replacement Therapy")[Mesh] AND Postmenopause[Mesh]

Cette recherche a été complétée par la bibliographie fournie par les experts et les laboratoires.

04.3 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références
	Termes utilisés		
Psychothérapie			
– Recommandations		01/2008 – 03/2011	44
Etape 1	(Breast Neoplasms[Mesh:noexp] OR Ovarian Neoplasms[Mesh:noexp] OR Colorectal Neoplasms[Mesh:noexp] OR Lung Neoplasms[Mesh:noexp] OR Esophageal Neoplasms[Mesh] OR Skin Neoplasms[Mesh:noexp] OR Osteoporosis[Mesh:noexp] OR Endometrial Neoplasms[Mesh:noexp] OR Diabetes Mellitus[Mesh] OR Stomach Neoplasms[Mesh] OR Cognition Disorders[Mesh] OR Endometrial Hyperplasia[Mesh] OR Central Nervous System Neoplasms[Mesh] OR Asthma[Mesh] OR Depression[Mesh] OR Depressive Disorder[Mesh:noexp] OR Mortality[Mesh:noexp] OR Stroke[Mesh] OR Myocardial Infarction[Mesh] OR Lithiasis[Mesh] OR		

	Fibrocystic Breast Disease[Mesh] OR Venous Thromboembolism[Mesh] OR Urinary Incontinence[Mesh] OR Menopause[Mesh] OR Menopause, Premature[Mesh] OR Premenopause[Mesh] OR Perimenopause[MeSH Terms] OR Postmenopause[Mesh]) AND (Hormone Replacement Therapy[Mesh:noexp] OR Estrogen Replacement Therapy[Mesh] OR postmenopausal hormone therapies[tiab] OR Women's Health Initiative[ti])		
ET			
Etape 2	Guidelines as topic[mesh terms] OR health planning guidelines[MeSH Terms] OR recommendation*[title] OR guideline*[title] OR practice guideline[publication type] OR guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conferences as topic[mesh terms] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[MeSH Terms] OR Consensus Development Conference[publication type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR Practice Guidelines as topic[MeSH]		
– Méta-analyses et revues systématiques		01/2008 03/2012	32
Etape 1			
ET			
Etape 3	meta-analysis as topic[mesh terms] OR metaanalysis[title] OR meta-analysis[title] OR meta analysis[title] OR meta-analysis[Publication Type] OR systematic review[title/abstract] OR systematic overview[TIAB] OR systematic literature review[TIAB] OR cochrane database syst rev[TA]		
– Essais contrôlés		01/2008 03/2012	201
Etape 1			
ET			
Etape 4	Controlled Clinical Trial[Publication Type] OR Controlled Clinical Trials as topic[MeSH] OR random*[title] OR randomized controlled trials as topic[mesh terms] OR random allocation[mesh terms] OR double-blind method[mesh terms] OR single-blind method[mesh terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR cross-over studies[mesh terms]		
– Essais contrôlés – effets indésirables		01/2008 03/2012	66
Etape 5	(Perimenopause[MeSH Terms] OR Postmenopause[Mesh]) AND (Hormone Replacement Therapy /adverse effects[Mesh] OR Estrogen Replacement Therapy /adverse effects[Mesh])		
ET			
Etape 4	Controlled Clinical Trial[Publication Type] OR Controlled Clinical Trials as topic[MeSH] OR random*[title] OR randomized controlled trials as topic[mesh terms] OR random allocation[mesh terms] OR double-blind method[mesh terms] OR single-blind method[mesh terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR cross-over studies[mesh terms]		
– Etudes prospectives		01/2008 03/2012	130
Etape 6	(Perimenopause[MeSH Terms] OR Postmenopause[Mesh]) AND (Hormone Replacement Therapy[Mesh] OR Estrogen Replacement Therapy[Mesh])		
ET			
Etape 4	cohort studies[MeSH] OR follow-up studies[MeSH] OR prospective studies[MeSH] OR cohort study[Title] OR cohort studies[Title]		

04.4 Sélection des études

Les publications suivantes n'ont pas été prises en compte :

- Abstracts
- Publications antérieures à 2008
- Séries de cas
- Etudes rétrospectives
- Etudes portant sur des critères intermédiaires
- Etudes ne comportant pas d'analyse en fonction de la prise ou non d'un THM
- Etudes cliniques comparatives non randomisées ou ne comportant que des comparaisons intra groupes.

Un niveau de preuve a été attribué aux études prises en compte d'après le guide d'analyse de la littérature de l'Anaes (annexe 4)

05 DONNEES DEPOSEES PAR LES LABORATOIRES

05.1 Efficacité

DELIDOSE (estradiol)

Le laboratoire a déposé deux publications d'études cliniques^{1,2}

- La première étude a comparé l'efficacité de trois doses quotidiennes de gel (1 mg, 0,5 mg et 0,25 mg ; seules des deux premières doses figurent dans la posologie de l'AMM) à un placebo sur la modification de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur après 12 semaines de traitement chez des femmes ménopausées.

Au total, 495 femmes ayant des symptômes vasomoteurs modérés à sévères ont été incluses, dont 488 (ayant fourni des données recueillies pendant au moins 4 jours) ont été prises en compte dans l'analyse d'efficacité.

L'analyse a conclu à une diminution significative de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur à 12 semaines de traitement par rapport au placebo pour chacune des doses étudiées.

- La seconde étude est une analyse post hoc de la précédente, en fonction de l'âge, de l'existence ou non d'antécédent d'ovariectomie et d'hystérectomie. Elle n'a pas été prise en compte.

CLIMASTON (estradiol /didrogesterone)

Le laboratoire a déposé un rapport d'étude clinique³ et sa publication⁴ et une seconde publication d'étude clinique⁵ dont les résultats ne seront pas pris en compte :

¹ Hedrick R.E., Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht L.J. transdermal estradiol gel 0,1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16: 132-40

² Hedrick R.E., Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB. Estradiol gel 0,1% relieves vasomotor symptoms independent of age, ovarian status, or uterine status. *Menopause*. 2010; 17: 1-7

³ A randomized, placebo controlled, double blind, multinational study to demonstrate efficacy in continuous combined 0,5 mg estradiol and 2,5 mg dydrogesterone in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women in comparison to placebo over 3 months and to investigate the bleeding pattern over a double blind treatment period of one year compared with continuous combined 1 mg estradiol and 5 mg dydrogesterone. Rapport d'étude Clinique S102.3.119.

⁴ Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertynski T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17 β -oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010; 67: 227-32.

⁵ Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, Tatarchuk T, Zipfel L. Ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17 β -oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone : protection of the endometrium and amenorrhea rate. *Maturitas*. 2010;66: 201-5

- La première étude a déjà été prise en compte dans le précédent avis de la transparence concernant CLIMASTON
- La seconde étude concernait uniquement un dosage de CLIMASTON non commercialisé en France et qui n'a pas fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence.

OESTROGEL, OESTRODOSE, THAIS, THAISSEPT (estradiol)

Le laboratoire a déposé 5 publications d'études cliniques utilisant de l'estradiol administré en gel ou en dispositif transdermique dont 4 n'ont pas été retenues^{6,7,8,9} (nom de spécialité du dispositif transdermique non précisé ou autre que ceux figurant dans le présent avis, études rétrospectives, études portant sur des critères intermédiaires).

Une étude randomisée en 2 groupes parallèles (n=38) en simple aveugle a comparé l'effet sur la qualité de vie d'un traitement de 6 mois par tibolone (LIVIAL) 2,5 mg/j ou par estradiol percutané (OESTROGEL) 1,5 mg (soit 2,5 g de gel)/j¹⁰. La diminution du score MRS (Menopause Rating Scale) a été significativement plus importante dans le groupe traité par tibolone que dans le groupe traité par estradiol.

UTROGESTAN (progestérone)

Le laboratoire a fourni sept publications concernant l'utilisation de la progestérone administrée par voie orale ou vaginale^{11,12,13,14,15,16,17}. Celles-ci n'ont pas été retenues car il s'agissait d'études rétrospectives, d'abstract, d'études ayant étudié une posologie hors AMM, avec un nombre de patientes par groupe de traitement non précisé, ou d'études portant sur des critères intermédiaires ou d'utilisation du progestatif hors AMM.

Les laboratoires n'ont pas déposé de nouvelle étude clinique pour les autres spécialités concernées par cette réévaluation.

⁶ Kroft J, Klostermann NR, Moody JR, Taerk E, Wolfman W. A novel regimen of combination transdermal estrogen and intermittent vaginally administered progesterone for relief of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(12):902-908.

⁷ Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Savoia F, Bifulco G, Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric* 2010;13(5):442-446.

⁸ Murkes D, Conner P, Leifland K et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril* 2011;95(3):1188-1191.

⁹ Cuadros JL, Fernandez-Alonso AM, Chedraui P, Cuadros AM, Sabatel RM, Perez-Lopez FR. Metabolic and hormonal parameters in post-menopausal women 10 years after transdermal oestradiol treatment, alone or combined to micronized oral progesterone. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(3):156-162.

¹⁰ Bhattacharya SM, Jha A. Effects of transdermal estradiol gel and oral tibolone on health-related quality of life after surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;110(3):213-216.

¹¹ Kroft J, Klostermann NR, Moody JR, Taerk E, Wolfman W. A novel regimen of combination transdermal estrogen and intermittent vaginally administered progesterone for relief of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(12):902-908.

¹² Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Savoia F, Bifulco G, Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric* 2010;13(5):442-446.

¹³ Murkes D, Conner P, Leifland K et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril* 2011;95(3):1188-1191.

¹⁴ Cuadros JL, Fernandez-Alonso AM, Chedraui P, Cuadros AM, Sabatel RM, Perez-Lopez FR. Metabolic and hormonal parameters in post-menopausal women 10 years after transdermal oestradiol treatment, alone or combined to micronized oral progesterone. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(3):156-162.

¹⁵ Prior JC, Hitchcock CI. Progesterone for vasomotor symptoms: a 12-week randomized, masked placebo-controlled trial in healthy, normal-weight women 1-10 years since final menstrual flow. *Abstract ENDO 2010*

¹⁶ Schüssler P, Kluge M, Yassouridis A, Dressler M, Held K, Zihl J, Steiger A. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33: 1124-31.

¹⁷ Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96

05.2 Tolérance

DELIDOSE¹ (estradiol)

- les événements indésirables les plus fréquents (mentionnés par au moins 5% des patientes dans au moins 1 groupe de traitement) ont été des métrorragies, mastodynies et mycoses vaginales. Un événement indésirable grave a été considéré comme lié au traitement : une embolie pulmonaire post opératoire.
- les événements indésirables les plus fréquents ont été des métrorragies (7%), et saignements d'origine utérine (6,5%). La fréquence des événements indésirables en fonction du dosage utilisé n'a pas été précisée.

ESTRAPATCH, (estradiol)

Le laboratoire a déposé une modification du RCP des spécialités ESTRAPATCH (cf annexe).

Les modifications ont concerné les paragraphes :

- Indications thérapeutiques
- Posologie et mode d'administration
- Contre-indications
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- Effets indésirables

PHYSIOGINE (estriol)

Le laboratoire a fourni une publication concernant le risque de cancer du sein sous estrogénothérapie seule¹⁸. Cette publication étant antérieure à 2008 ne figure pas dans la revue de la littérature concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Cette étude de cohorte finlandaise a concerné des femmes de plus de 50 ans ayant acheté au moins une fois un traitement de la ménopause à base d'estrogène seul (oral, transdermique ou vaginal) entre 1994 et 2001. Elles ont été identifiées à partir du registre national des remboursements médicaux. Les femmes ayant été traitées moins de 6 mois ou ayant utilisé des estrogènes conjugués équins ont été exclues de l'analyse.

Les cas de cancers du sein ont été recensés à partir du registre finlandais des cancers.

Les résultats ont été exprimés en rapport d'incidence standardisé (RIS) (nombre de cas observés/nombre de cas attendus calculé à partir de l'incidence dans la population générale par groupe de 5 ans d'âge pour la même période d'observation).

Le risque était significativement augmenté pour les utilisatrices d'estradiol par voie orale ou transdermique.

Il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque dans la population des femmes traitées par estriol oral. Les RIS étaient :

- 1,07 [IC 95% : 0,86 ; 1,32] en cas de durée d'utilisation inférieure à 5 ans (n=3 717)
- 1,41 [IC 95% : 0,80 ; 2,28] en cas d'utilisation supérieure à 5 ans (n=1 367).

Les laboratoires n'ont pas déposé de nouvelle étude clinique pour les autres spécialités concernées par cette réévaluation.

¹⁸ Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1354-1360

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La Commission recommande :

- De bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente.
- De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.

Ces traitements seront prescrits dans le respect des recommandations de l'Afssaps (cf annexe), notamment :

- 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.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

Troubles du climatère

Il n'y a pas d'autre médicament remboursable indiqué dans le traitement des signes de déficit en oestrogènes chez les femmes ménopausées que les traitements hormonaux estrogéniques ou estroprogestatifs de la ménopause.

Ces traitements seront prescrits lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible

Prévention de l'ostéoporose post ménopausique

Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, les traitements estrogéniques ou estroprogestatifs de la ménopause sont indiqués 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 de l'ostéoporose.

Ils sont recommandés en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements^{19,20}.

Ménopause précoce

Lorsque ces traitements sont prescrits dans le cadre d'une ménopause précoce congénitale ou acquise :

- la dose d'estrogène doit être suffisante pour pallier la carence estrogénique et prévenir le risque associé d'ostéoporose,
- une suspension temporaire annuelle du traitement n'est pas nécessaire.

Les associations estroprogestatives et les progestatifs indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause en association avec un estrogène sont recommandés chez les femmes non

¹⁹ Briot K, Cortet B, Thomas T et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79:304-13

²⁰ Briot K. Traitement de l'ostéoporose postménopausique : comment utiliser les nouvelles recommandations françaises ? *Mise au point. La lettre du rhumatologue*. 2013 ; 395 : 18-22

hystérectomisées, en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul.²¹.

²¹ Furness S, Roberts H, Marjoribanks J *et al.* Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub3.

07 RAPPEL DES MISES AU POINT DE L'AFSSAPS

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) a fait l'objet de plusieurs mises au point et recommandations de l'Afssaps^{1,2,3,4} entre 2003 et 2008. Ces publications reposent principalement sur les résultats des études randomisées HERS^{5,6} et WHI^{7,8,9,10,11,12,13,14,15,16} et des études épidémiologiques MWS^{17,18}, E3N¹⁹ et ESTHER^{20,21,22}.

07.1 Point d'étape – juillet 2006

Cette mise au point était fondée sur une revue de la littérature parue entre 2002 (premiers résultats de l'étude WHI) et 2006 (cf annexe 1).

¹ Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif - Communiqué de synthèse - Afssaps, 3 décembre 2003.

² Rapport « Afssaps/ANAES – Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause - 11 mai 2004.

³ Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM » Point d'étape – juin 2006.

⁴ Afssaps - Traitement hormonal de la ménopause(THM) - Point d'information – février 2008.

⁵ Hulley S. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women (HERS I). JAMA, 1998, 280 : 605-613

⁶ Hulley S et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy (HERS II). JAMA, 2002; 288: 58-66

⁷ Writing group for the Women's Health Initiative investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women". JAMA 2002 ; 288 : 321-33.

⁸ Cauley J et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. JAMA 2003 ; 290 : 1729-38

⁹ Chlebowski RT et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women (WHI). JAMA 2003 ; 289 : 3243-53

¹⁰ Anderson G.L. 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

¹¹ Schumaker S.A. et al. Estrogen plus Progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2003 ; 289 : 2651-62

¹² Wassertheil-Smoller S et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003 ; 289 : 2673-84

¹³ Manson E.J. Estrogen Plus Progestin and Risk of Coronary Heart Disease. N Engl J Med. 2003; 349:523-34

¹⁴ Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291 : 1701-12.

¹⁵ Hsia J et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med, 2006, 166 : 357-65.

¹⁶ Stefanick ML et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy". JAMA. 2006; 295(14) : 1647-57.

¹⁷ Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement in the Million Women Study. Lancet 2003 ; 362 : 419-27.

¹⁸ Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement in the Million Women Study. Lancet. 2005, 365 : 1543-51.

¹⁹ Fournier A et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer, 2005; 114 :448-54.

²⁰ Scarabin PY et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet. 2003, 9 ;362:428-32.

²¹ Straczek C 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; 112 ; 3495-500

²² Canonico M et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among post menopausal women. Impact of the route of administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115 : 840-845.

07.2 Point d'information – février 2008

Cette actualisation du point d'étape de juillet 2006 a reposé sur une ré-analyse de l'étude randomisée WHI²³ et sur des nouvelles données de trois études épidémiologiques : MWS (Million Women Study)²⁴, NIH-AARP Diet and health study²⁵ (cohorte de retraités du National Institute of Health) et E3N²⁶ (cf annexe 2).

07.3 EMA – janvier 2010

Le « pharmacovigilance working party » de l'EMA a publié en janvier 2010 une révision du RCP des spécialités à base d'estrogènes, associés ou non à des progestatifs, indiqués dans le THM (cf annexe 3)

²³ Rossouw JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA, 2007 ; 297 : 1465-77

²⁴ Beral V et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet, 2007; 369 : 1703-10

²⁵ Lacey J.V. et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the national institutes of health-AARP diet and health study cohort. J of the Natl Cancer Inst, 2006; 98: 1397-1405

²⁶ 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 , 2008 ; 107(1) : 103-11

08 ANALYSE DES DONNEES DE LA LITTERATURE PARUES DEPUIS LA DERNIERE MISE AU POINT DE L'AFSSAPS EN 2008

08.1 Analyses globales (étudiant plusieurs critères : risque cardiovasculaire, cancers, fractures, décès.....)

Estrogènes seuls

- Etude randomisée WHI – estrogènes seuls – suivi post traitement - 2011²⁷ (niveau de preuve 1 pour la première partie en double aveugle de l'étude, niveau de preuve 2 pour la phase de suivi après arrêt du traitement)

La phase randomisée versus placebo a été arrêtée prématurément après 7,1 ans de traitement en moyenne en raison d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral. Un suivi des patientes a été mis en place. Les résultats de cette publication portent sur un suivi moyen post-traitement de 10,7 ans.

La phase en double aveugle avait concerné 10 739 femmes hystérectomisées âgées de 50 à 79 ans. Parmi elles, 7 645 (78%) dont 3 778 ayant reçu l'estrogène et 3 867 ayant reçu le placebo ont accepté de participer à la phase de surveillance post-traitement. Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques de base entre les deux groupes.

Les principaux résultats de ces deux phases et de l'ensemble de la durée de l'étude figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : principaux résultats (traitement et suivi) de l'étude WHI estrogènes seuls

	Risque Relatif traitement/placebo [IC95%]		
	Double aveugle (traitement)*	Suivi	Double aveugle + suivi
- Maladie coronaire ‡	0,95 [0,78 ; 1,15]	0,97 [0,75 ; 1,25]	0,95 [0,82 ; 1,11]
- Décès de maladie coronaire	0,98 [0,70 ; 1,39]	0,84 [0,56 ; 1,27]	0,92 [0,71 ; 1,20]
- Infarctus du myocarde	0,98 [0,79 ; 1,21]	1,09 [0,81 ; 1,47]	1,01 [0,85 ; 1,20]
- Pontages/ angioplasties	0,93 [0,79 ; 1,11]	1,14 [0,88 ; 1,46]	0,99 [0,86 ; 1,14]
- Accidents vasculaires cérébraux	1,36 [1,08 ; 1,71]	0,89 [0,64 ; 1,24]	1,19 [0,98 ; 1,43]
- Thromboses veineuses profondes	1,47 [1,06 ; 2,05]	0,63 [0,41 ; 0,98]	1,09 [0,84 ; 1,41]
- Embolies pulmonaires	1,37 [0,90 ; 2,07]	0,98 [0,62 ; 1,55]	1,18 [0,87 ; 1,60]
- Accidents thromboemboliques §	1,32 [0,99 ; 1,75]	0,72 [0,51 ; 1,03]	1,05 [0,84 ; 1,31]
Toutes maladies cardiovasculaires	1,11 [1,01 ; 1,23]	0,93 [0,79 ; 1,10]	1,06 [0,98 ; 1,15]
- Cancer du sein invasif	0,79 [0,61 ; 1,02]	0,75 [0,51 ; 1,09]	0,77 [0,62 ; 0,95]
- Cancer colorectal	1,15 [0,81 ; 1,64]	1,01 [0,58 ; 1,79]	1,11 [0,82 ; 1,50]
Tous cancers	0,94 [0,82 ; 1,08]	0,93 [0,77 ; 1,13]	0,94 [0,84 ; 1,05]
Fractures de hanche	0,67 [0,46 ; 0,96]	1,27 [0,88 ; 1,82]	0,92 [0,71 ; 1,18]
Décès toutes causes	1,04 [0,89 ; 1,22]	1,00 [0,84 ; 1,18]	1,02 [0,91 ; 1,15]
Index global	1,03 [0,93 ; 1,14]	1,02 [0,89 ; 1,16]	1,03 [0,95 ; 1,11]

*: résultats déjà publiés en 2004

‡ : décès et infarctus du myocarde

§ : thromboses veineuses profondes/embolies pulmonaires

|| : index résumant le rapport bénéfice-risque incluant les critères de jugement principaux de l'étude : les maladies coronariennes et les cancers du sein, plus les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les cancers colorectaux, les fractures de hanche et les décès dus à d'autres causes.

Le risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde, significativement augmentés sous traitement par rapport au placebo durant la phase en double aveugle n'ont plus été significativement différents entre groupes durant la phase de suivi.

27 LaCroix A *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. JAMA 2011; 305: 1305-14

Le risque de cancer du sein invasif a été significativement plus bas dans le groupe traité pendant la durée totale de l'étude.

La réduction du risque de fracture de hanche observée dans le groupe traité ne s'est pas maintenue pendant la phase de surveillance.

Les risques de décès toutes causes et de l'index global de maladies chroniques n'ont été différents entre groupe traité et groupe placebo pour aucune des phases de l'étude.

Les analyses par classe d'âge ont montré une différence significative de risque selon les classes d'âge pour 4 risques :

- dans le groupe des femmes âgées de 50 à 59 ans en début d'étude, celles sous traitement avaient un risque plus faible que celles sous placebo de maladies coronariennes : RR= 0,59 [0,38 ; 0,90], d'infarctus du myocarde : RR= 0,54 [0,34 ; 0,86], de décès toutes causes : RR= 0,73 [0,53 ; 1,00].
- dans le groupe des femmes âgées de 70 à 79 ans en début d'étude, celles sous traitement avaient un risque plus élevé que celles sous placebo de le cancer colorectal : RR= 1,83 [1,08 ; 3,12] et pour l'index global : RR= 1,15 [1,01 ; 1,32].

- Etude randomisée WHI – estrogènes seuls – suivi post traitement – 2013²⁸ - (niveau de preuve 2)

Cette publication donne les résultats après un suivi médian post traitement de 6,6 ans et un suivi médian total de 13 ans.

Les principaux résultats (seuls les résultats statistiquement significatifs sont détaillés) figurent dans le *tableau 2* :

Tableau 2 : principaux résultats (double aveugle et suivi) de l'étude WHI estrogènes seuls :

	Risque Relatif traitement/placebo [IC 95%]	
	Suivi	Double aveugle + suivi
- Maladie coronaire	ns	ns
- Décès de maladie cardiovasculaire	--	ns
- Infarctus du myocarde	--	ns
- Pontages/ angioplasties	--	ns
- Accidents vasculaires cérébraux	--	ns
- Thromboses veineuses profondes	--	ns
- Embolies pulmonaires	--	ns
Toutes maladies cardiovasculaires	--	ns
- Cancer du sein invasif	ns	0,79 [0,65 ; 0,97]
- Cancer colorectal	--	ns
- Cancer du poumon	--	ns
- Tous cancers	--	ns
-Décès par cancer	--	ns
Fractures de hanche	--	ns
Décès toutes causes	ns	ns
Index global *	ns	ns

* : index résumant le rapport bénéfice-risque incluant les critères de jugement principaux de l'étude : les maladies coronariennes et les cancers du sein, plus les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les cancers colorectaux, les fractures de hanche et les décès dus à d'autres causes ;
ns : non significatif.

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Analyse post-hoc des deux études randomisées WHI – 2009²⁹ : résultats chez les femmes ayant commencé le traitement peu de temps après leur ménopause (niveau de preuve 2).

Cette analyse a comparé le risque de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'accident thrombo-embolique, de cancer du sein, de l'endomètre, de cancer colorectal, de l'ensemble des

28 Manson JA *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. JAMA; 2013;310: 1353-68.

29 Prentice R.L *et al.* Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. AM.J.Epidemiol. 2009; 170: 12-23.

cancers, de fracture de hanche, de décès et l'index global (cf note de bas de page du tableau) chez les femmes ayant commencé le THM moins de 5 ans après la ménopause par rapport à celles l'ayant commencé plus tard, dans la population des deux études WHI contrôlées : estrogènes équins seuls et estrogènes équins + acétate de médroxyprogestérone. Les résultats présentés sont ceux observés à la fin de la phase en double aveugle de chaque étude, correspondant à une durée moyenne de traitement de 7,1 ans pour l'étude avec estrogènes seuls et 5,6 ans pour l'étude avec estroprogestatifs. Les résultats (seuls les résultats statistiquement significatifs sont détaillés) figurent dans le *tableau 3*.

Tableau 3 : principaux résultats l'analyse post-hoc des études WHI interventionnelles :

	Risque Relatif [IC 95%]			
	CEE seuls / placebo		CEE+MPA / placebo	
Délai entre la ménopause et le début du traitement	< 5 ans	> 5 ans	< 5 ans	> 5 ans
- Accidents vasculaires cérébraux	ns	1,64 [1,12 ; 2,41]§	ns	ns
- Accidents thromboemboliques veineux	1,71 [1,12 ; 2,6]‡	ns	2,26 [1,00 ; 5,1] § 1,78 [1,05 ; 3,02]‡	2,59 [1,81 ; 3,71] § ns
Cancers du sein invasifs	ns	ns	1,77 [1,07 ; 2,93]§* 2,06 [1,30 ; 3,27]‡	ns
Cancer colorectal invasif	ns	ns	0,35 [0,13 ; 0,94]‡	ns
Tous cancers invasifs	1,72 [1,00 ; 2,94]§	0,48 [0,27 ; 0,84]‡	ns	ns
- Fractures de hanche	0,54 [0,30 ; 0,99]‡	ns	0,25 [0,09 ; 0,74]‡	ns
- Index global	1,22 [1,04 ; 1,43]‡	ns	ns	ns

CEE : estrogènes conjugués équins ;

MPA : acétate de médroxyprogestérone ;

ns : non significatif ;

‡ : femmes déjà traitées avant leur inclusion dans les études WHI ;

§ : femmes n'ayant jamais été traitées avant leur inclusion dans les études WHI ; || : index résumant le rapport bénéfice-risque incluant les 2 critères de jugement principaux de l'étude : les maladies coronariennes et les cancers du sein, plus les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les cancers de l'endomètre, colorectaux, les fractures de hanche et les décès dus à d'autres causes ;

* à noter l'existence d'une d'interaction significative (p=0,03) entre le délai d'instauration du traitement après la ménopause et le risque de cancer du sein invasif sous traitement estroprogestatif.

- Revue systématique d'études randomisées Cochrane - 2012³⁰ (niveau de preuve 2).

Cette revue systématique a inclus des études randomisées versus placebo d'une durée de traitement au moins égale à 1 an. Soixante-dix pour cent des données ont été extraites des deux études interventionnelles WHI et de l'étude HERS. Les résultats mentionnés sont principalement issus des analyses post hoc des études WHI. La plupart des participantes étaient des femmes américaines ayant des co-morbidités ; l'âge moyen était supérieur à 60 ans dans la plupart des études. Les méta-analyses de données publiées ont concerné séparément les traitements estrogéniques et estroprogestatifs pour les différents risques étudiés :

Sous traitement estrogénique seul, il a été conclu à une augmentation statistiquement significative des risques :

- d'accident thrombo-embolique. Le risque était plus élevé pendant les 2 premières années: RR= 2,22 [1,12 ; 4,39] et diminuait ensuite : RR=1,32 [1,00 ; 1,74] à 7,1 ans. Le risque n'était plus augmenté ensuite : RR=1,05 [0,84 ; 1,31] à 10,7 ans. Ces résultats sont fondés uniquement sur l'étude WHI estrogènes seuls.
- d'accident vasculaire cérébral RR=1,34 [1,07 ; 1,68] à 7,1 ans (étude WHI).
- de lithiase biliaire (méta-analyse de 3 études, dans laquelle le poids de l'étude WHI était prépondérant) : RR=1,75 [1,40 ; 2,19].
- d'altération cognitive légère ou de probable démence à 5,2 ans (étude WHI : critère composite, femmes de plus de 65 ans) : RR=1,36 [1,01 ; 1,84]

30 Marjoribanks J, Farqhar C, Roberts H, Lethaby AI. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane database of systematic reviews 2012, Issue 7.

Il n'y a pas eu d'augmentation à 7,1 ans de suivi (étude WHI) du risque de cancer du sein RR= 0,79 [0,61 ; 1,01] ni d'accidents coronariens (infarctus ou décès d'origine cardiaque) RR= 0,78 [0,61 ; 1,13].

Le risque de fracture (toutes fractures cliniques) était significativement diminué à 7,1 ans : RR=0,73 [0,65 ; 0,80] (étude WHI).

Sous traitement estroprogestatif, il a été conclu à une augmentation statistiquement significative des risques :

- d'accident thrombo-embolique (WHI). Le risque était le plus élevé à 1 an : RR= 3,59 [1,95 ; 6,61], à 2 ans : 2,98 [1,88 ; 4,71], à 7,9 ans : 1,65 [1,32 ; 2,05].
- d'accident coronaire (infarctus et décès d'origine cardiaque). Dans ces analyses le poids de l'étude WHI était prépondérant. Une augmentation significative du risque a été montrée sous traitement estroprogestatif en prévention primaire. : RR=1,89 [1,15 ; 3,10] à 1 an (2 études dont WHI), 1,45 [1,07 ; 1,98] à 3 ans (2 études dont WHI). Le risque n'était pas significativement augmenté à 5,6 ans RR=1,22 [0,98 ; 1,52] (WHI).
- d'accident vasculaire cérébral.
Le risque sous traitement estroprogestatif était significativement augmenté après 3 ans de traitement (WHI) : RR=1,47 [1,02 ; 2,11], à 5,6 ans de suivi (WHI) RR=1,38 [1,08 ; 1,75] et à 7,9 ans : RR=1,29 [1,06 ; 1,56]
- de cancer du sein (étude WHI) : le risque n'était pas significativement augmenté par rapport au placebo pendant les 4 premières années de suivi. Le risque était significativement augmenté à 5,6 ans de suivi : RR=1,26 [1,02 ; 1,56] et à 7,9 ans : RR=1,27 [1,07 ; 1,52]
- de décès consécutif à un cancer du sein : RR=1,98 [1,00 ; 3,95] à 11 ans de suivi.
- de probable démence chez les femmes de plus de 65 ans : RR=1,97 [1,16 ; 3,33] (étude WHI) à 4,2 ans.
- de lithiase biliaire : (méta-analyse de 4 études, dont l'étude WHI) : RR=1,55 [1,29 ; 1,86].
- de décès consécutif à un cancer du poumon RR=1,74 [1,19 ; 2,57] (étude WHI) à 8 ans de suivi moyen.

Il a été conclu à une diminution statistiquement significative du risque de cancer du côlon à 5,6 ans : RR=0,64 [0,44 ; 0,91]. Les risques n'étaient plus significativement différents à 7,1 ans de suivi : RR=0,76 [0,57 ; 1,01] (étude WHI)

Le risque de fracture (toutes fractures cliniques) était significativement diminué à 5,6 ans RR=0,78 [0,71 ; 0,86] et à 7,9 ans RR=0,82 [0,76 ; 0,89] (étude WHI).

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation sous traitement estrogénique ou estroprogestatif des risques :

- de décès toutes causes,
- de décès consécutif à une maladie coronarienne,
- d'accidents ischémiques transitoires
- de décès par, accident vasculaire cérébral, cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, toutes causes.
- de cancer du poumon, de l'endomètre, de l'ovaire.

Estroprogestatifs

- Etude randomisée WHI - estrogène conjugué équin 0,625 mg/j + acétate de médroxyprogestérone avec 2 ans de suivi post-traitement - 2008³¹ (niveau de preuve 1 pour la période de traitement en double aveugle vs placebo, niveau de preuve 2 pour la période de suivi) :

Au cours de la phase de traitement de l'étude WHI dont les résultats ont été publiés en 2002, 8 506 patientes ont été incluses dans le groupe traité et 8 102 dans le groupe placebo.

31 Heiss G et al. health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA. 2008; 299: 1036 -1045

L'administration des traitements a été arrêtée prématurément après une durée moyenne de participation à l'étude de 5,6 ans en raison d'un index global en faveur d'un excès de risque par rapport aux bénéfices du traitement (cf *tableau 1*). L'âge moyen des patientes à l'inclusion était de 63,6 ans. Pendant la phase post-intervention, correspondant à la période comprise entre l'arrêt prématuré des traitements et la fin initialement prévue de l'étude, soit un suivi moyen de 2,4 ans, les patientes ont été suivies comme prévu dans le protocole de l'étude. Pendant cette phase, 8 052 patientes étaient suivies dans le groupe traité et 7 678 dans le groupe placebo. Les principaux résultats de ces deux phases figurent dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : résultats de l'étude WHI CEE+MPA, phases en double aveugle et de suivi

	Risque Relatif [IC 95%]	
	Phase en double aveugle traitement / placebo*	Suivi traitement / placebo
- Maladies coronarienne‡	1,22 [0,99 ; 1,51]	0,95 [0,73 ; 1,26]
- Pontages/ angioplasties	1,00 [0,82 ; 1,21]	1,04 [0,81 ; 1,35]
- Accidents vasculaires cérébraux	1,34 [1,05 ; 1,71]	1,16 [0,83 ; 1,61]
- Accidents thromboemboliques §	1,98 [1,52 ; 2,59]	0,95 [0,63 ; 1,44]
Toutes maladies cardiovasculaires	1,13 [1,02 ; 1,25]	1,04 [0,89 ; 1,21]
- Cancers du sein invasifs	1,26 [1,02 ; 1,55]	1,27 [0,91 ; 1,78]
- Cancers de l'endomètre	0,81 [0,48 ; 1,35]	0,75 [0,40-1,43]
- Cancer colorectal	0,62 [0,43 ; 0,89]	1,08 [0,66 ; 1,77]
Tous cancers	1,03 [0,92 ; 1,15]	1,24 [1,04 ; 1,48]
Fractures ostéoporotiques		
- Hanche	0,67 [0,47 ; 0,95]	0,92 [0,64 ; 1,34]
- Vertébrale	0,68 [0,48 ; 0,96]	0,96 [0,64 ; 1,44]
- autres	0,75 [0,68 ; 0,83]	0,87 [0,74 ; 1,03]
Décès toutes causes	0,97 [0,81 ; 1,16]	1,15 [0,95 ; 1,39]
Index global	1,12 [1,02 ; 1,24]	1,11 [0,97 ; 1,27]

*: résultats déjà publiés en 2004

‡ : décès et infarctus du myocarde ;

§ : thromboses veineuses profondes/embolies pulmonaires ;

|| : index résumant le rapport bénéfice-risque incluant les 2 critères de jugement principaux de l'étude : les maladies coronariennes et les cancers du sein, plus les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les cancers de l'endomètre, colorectaux, les fractures de hanche et les décès dus à d'autres causes.

Durant la phase de suivi les risques d'accident vasculaire cérébral, d'accident thrombo-embolique, de maladies cardiovasculaires, de cancer du sein invasif et l'index global n'ont plus été significativement différents entre groupes. Le risque concernant le critère « tous cancers » est devenu significativement plus élevé dans le groupe précédemment traité que dans le groupe placebo

Les risques de décès toutes causes n'ont pas été différents entre groupes et ce, dans aucune des deux phases de l'étude.

- Etude randomisée WHI – estrogène conjugué équin 0,625 mg/j + acétate de médroxyprogestérone – suivi post traitement – 2013²⁸ - (niveau de preuve 2)

Cette analyse donne les résultats pour un suivi médian post traitement de 8,2 ans et un suivi médian total de 13,2 ans.

Les principaux résultats (seuls les résultats statistiquement significatifs sont détaillés) figurent dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : principaux résultats (double aveugle et suivi) de l'étude WHI CEE+MPA :

	Risque relatif [IC 95%]	
	Suivi traitement/placebo	Double aveugle + suivi traitement/placebo
- Maladie coronaire	ns	ns
- Décès de maladie cardiovasculaire	--	ns
- Infarctus du myocarde	--	ns
- Pontages/ angioplasties	--	ns
- Accidents vasculaires cérébraux	--	1,16 [1,00 ; 1,35]
- Thromboses veineuses profondes	--	1,24 [1,01 ; 1,53]
- Embolies pulmonaires	--	1,26 [1,00 ; 1,59]
Toutes maladies cardiovasculaires	--	1,08 [1,00 ; 1,15]
- Cancer du sein invasif	1,32 [1,08 ; 1,61]	1,28 [1,11 ; 1,48]
- Cancer colorectal	--	ns
- Cancer du poumon	--	ns
- Cancer de l'endomètre	--	0,67 [0,49 ; 0,91]
- cancer de l'ovaire	--	ns
- Tous cancers	--	ns
-Décès par cancer	--	ns
Fractures de hanche	--	0,81 [0,68 ; 0,97]
Décès toutes causes	ns	ns
Index global *	ns	1,06 [1,00 ; 1,13]

*: index résumant le rapport bénéfice-risque incluant les critères de jugement principaux de l'étude : les maladies coronariennes et les cancers du sein, plus les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les cancers colorectaux, les fractures de hanche et les décès dus à d'autres causes

- Etude de cohorte (UGPRD-Royaume-Uni) – 2008³² (niveau de preuve 3).

Cette étude effectuée à partir de partir de l'United Kingdom's General Practice Research Database a étudié le risque coronaire sous traitement estroprogestatif à base d'estrogènes conjugués équins et de norgestrel chez des femmes plus jeunes que celles incluses dans l'étude WHI : âgées de 50 à 55 ans et chez des femmes âgées de plus de 55 ans. Les critères d'inclusion et de non inclusion dans l'analyse ont été les mêmes que ceux de l'étude WHI. Les femmes non traitées ont été appariées aux femmes traitées à raison de 2/1. Les participantes ont été considérées comme traitées si elles utilisaient un THM au moment de leur inclusion dans l'étude. Les inclusions ont eu lieu entre 1990 et 1995, l'étude a été terminée en 1999. Au total, 20 654 femmes traitées dont 10 454 ont terminé l'étude et 30 102 femmes non traitées dont 13 766 ont terminé l'étude ont été incluses dans le groupe de femmes âgées de 50 à 55 ans ; 13 658 femmes traitées et 37 730 femmes non traitées ont été incluses dans le groupe de femmes âgées de plus de 55 ans. Il est à noter que le statut des femmes incluses concernant la ménopause n'était pas connu. Les résultats statistiquement significatifs figurent dans le *tableau 6*.

Tableau 6 : résultats de l'étude de cohorte UGPRD

	Risque Relatif [IC 95%]	
	50 à 55 ans traitées/non traitées	> 55 ans traitées/non traitées
Accident vasculaire cérébral	1,52 [1,11 ; 2,08]	ns
Thrombose veineuse profonde	1,65 [1,42 ; 1,93]	1,58 [1,38 ; 1,80]
événements thrombo-emboliques	1,63 [1,41 ; 1,89]	1,55 [1,37 ; 1,75]
Cancer du sein	1,52 [1,29 ; 1,78]	1,67 [1,43 ; 1,95]
Cancer colorectal	ns	0,56 [0,35 ; 0,87]
Tous cancers	1,27 [1,13 ; 1,42]	1,19 [1,07 ; 1,32]
Fracture de hanche	0,41 [0,19 ; 0,88]	ns
décès	0,76 [0,63 ; 0,91]	0,75 [0,65 ; 0,86]

Il n'a pas été mis en évidence de différence de risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire entre femmes non traitées et femmes traitées, quelle que soit la classe d'âge.

32 Weiner M.G. *et al.* Hormone therapy and coronary heart disease in young women. *Menopause*. 2008; 1: 86-93

08.2 Mortalité toutes causes

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (France) – mortalité toutes causes - 2010³³ (niveau de preuve 4).

Cette étude de cohorte a été réalisée à partir des données du régime social des indépendants de Provence Alpes. Les femmes éligibles étaient âgées de 60 à 69 ans et devaient avoir eu moins un remboursement de médicament en 2001. Les femmes ayant ou ayant eu un cancer du sein ou de l'utérus n'ont pas été incluses. Les inclusions ont eu lieu en mai 2002 et ont concerné un échantillon aléatoire de 1200 femmes correspondant aux critères d'inclusion. La date d'origine des données était le 1^{er} janvier 2001 et la date de la fin du recueil des données le 1^{er} janvier 2009. A l'inclusion l'âge moyen des participantes était de 64,7 ans, 277 femmes (23,1%) avaient un THM en cours et 923 (76,9%) n'en avaient pas ; parmi celles-ci, 174 étaient des ex-utilisatrices, 480 n'avaient jamais eu de THM et pour 269 cette information n'était pas connue. Pendant le suivi, seuls les décès ont été recueillis. La poursuite de l'utilisation d'un THM, la durée d'utilisation de celui-ci et les causes de décès ne sont pas connus.

A la date de fin de recueil des données, 33 femmes (2,8%) étaient perdues de vue, et 50 étaient décédées (4,2%).

Le risque relatif de décès, ajusté sur « les facteurs associés à la prise de THM pouvant également influencer la mortalité » par rapport aux non utilisatrices était de 1,07 [0,45 ; 2,5] pour les utilisatrices et de 1,26 [0,54 ; 2,93] pour les ex utilisatrices

- Etude de cohorte (California Teachers Study - USA) mortalité toutes causes - 2011³⁴ (niveau de preuve 2).

La cohorte California Teachers Study (CTS), initiée en 1995-1996, a inclus 133 479 femmes professeurs et personnels d'administration, actives et retraitées, recrutée par l'intermédiaire d'une caisse de retraite de l'état de Californie qui ont répondu à un questionnaire adressé par mail. La cohorte est suivie annuellement pour les diagnostics de cancers, les décès et les changements d'adresses.

Au total, 71 237 femmes ont été incluses dans cette étude qui avait pour but d'étudier les décès toutes causes et les décès dus à une cardiopathie ischémique. Les décès et leurs causes ont été identifiés annuellement à partir de registres. Les informations concernant le THM (en cours, passé ou non utilisé) et la nature du traitement (estrogènes avec ou sans progestatifs) ont été collectées à partir du questionnaire d'inclusion et mises à jour à l'aide d'un questionnaire à partir de mai 2000. Les données ont été arrêtées au 31 décembre 2004 ; la durée de suivi a été calculée à partir de la date du questionnaire de départ jusqu'au décès ou la date de gel des données. Le modèle de Cox a considéré l'âge au moment du questionnaire, l'utilisation d'un THM et leur interaction. L'analyse a été ajustée sur l'IMC, la consommation de tabac, d'alcool, l'activité physique, la consommation calorique totale et en graisses, protéines et cholestérol pendant l'année précédant le questionnaire d'inclusion, les antécédents de diabète, hypertension artérielle, infarctus du myocarde ou maladie cardiaque, cancers de la peau, accidents vasculaires cérébraux, le type de THM (aucun, estrogène, estroprogestatif, utilisation des deux types de médicament), sa durée d'utilisation, l'âge au début du traitement et le délai entre la survenue de la ménopause et le début de son utilisation.

Le risque de décès toutes causes a été significativement plus bas chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées : RR=0,83 [0,79 ; 0,89]. La tendance à l'augmentation du risque relatif avec l'augmentation de classe d'âge à l'inclusion était très significative ($p < 0.0001$). En analyse par classes d'âges, le risque a été significativement plus bas chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées pour celle âgées de 36 à 59 ans : RR=0,54 [0,46 ; 0,62] et de 60 à

33 Ha-Vinh et al. Caractéristiques individuelles et mortalité associées au traitement hormonal substitutif de la ménopause: étude d'une cohorte française de femmes d'âge compris entre 60 et 69 ans. J Gyn Obst Biol Reprod. 2010 ; 39 : 453-465

34 Stram D.O. Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. Menopause. 2011; 3: 253-61

64 ans : RR=0,65 [0,54 ; 0,77]. Pour les classes d'âge suivantes : 65-69, 70-74, 75-84 et 85-94, le risque n'a pas été significativement différent.

- Méta-analyse - mortalité toutes causes - 2009^{35,36} (niveau de preuve 2).

Le but de cette méta-analyse de données publiées était d'évaluer la mortalité toutes causes chez les femmes ménopausées traitées par estrogènes seuls ou estroprogestatifs âgées en moyenne de moins de 60 ans. La recherche bibliographique a porté sur la période 1996-janvier 2008. Elle a recherché les études randomisées contrôlées ayant duré au moins 6 mois, évalué un traitement hormonal substitutif et mentionné au moins 1 décès ainsi que les études de cohorte prospectives ayant étudié le risque relatif ajusté de mortalité sous THM.

Au total, 19 études randomisées et 8 études observationnelles ont été incluses dans l'analyse (dans laquelle le poids de l'étude WHI était prépondérant).

Dans les études observationnelles, 212 171 femmes ont été suivies pendant en moyenne 13,8 ans. Dans les études randomisées, 7052 femmes ont été incluses dans les groupes traités et 7594 dans les groupes contrôles et suivies de 1 à 6,8 ans. Les traitements concernés étaient des estrogènes conjugués équinés, de l'estradiol estérifié administré par voie orale, de l'estradiol administré par voie transdermique, seuls ou en association avec un progestatif, pris en continu ou de façon cyclique.

Les femmes âgées de 50 à 59 ans incluses dans l'étude WHI estrogènes seuls ayant par erreur été comptabilisés 2 fois dans la publication de 2009³⁵, les auteurs ont publié une rectification³⁶. Selon celle-ci, le nouveau calcul de l'odds ratio concernant la mortalité associée au traitement hormonal substitutif comparé à un placebo ou à l'absence de traitement était inchangé : 0,72 [0,62 ; 0,82]. Les auteurs ont conclu que les résultats de leur méta-analyse indiquaient une mortalité totale plus faible chez les femmes ménopausées les plus jeunes (moins de 60 ans) traitées, par rapport aux femmes de même âge non traitées ou recevant un placebo.

08.3 Pathologie mammaire

8.3.1 Pathologies prolifératives bénignes du sein

Estrogènes seuls

- Analyse post-hoc de l'étude WHI interventionnelle comparant un traitement estrogénique : ECE par voie orale, 0,625 mg, (n=5 310) à un placebo, (n=5 429) – 2008³⁷ (niveau de preuve 2).

Cette analyse a étudié l'incidence des pathologies bénignes du sein diagnostiquées sur analyse histologique de biopsies, pour une durée moyenne de suivi de 6,9 ans. Le risque relatif pour l'ensemble des pathologies bénignes a été 2,11 [1,58 ; 2,81]. Il a été de 2,34 [1,71 ; 3,20] pour les pathologies sans atypies et de 1,12 [0,53 ; 2,40] pour les hyperplasies atypiques sur 33 cas seulement.

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- étude de cohorte regroupant l'ensemble des femmes incluses dans les études WHI randomisées (THM, modification du régime alimentaire et supplémentation calcium + vitamine D) - 2009³⁸ (niveau de preuve 2).

Cette analyse a étudié l'incidence des pathologies bénignes du sein diagnostiquées sur biopsies ou ponctions à l'aiguille chez les patientes incluses dans ces études randomisées.

35 Salpeter RS *et al.* Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med.* 2009 Nov;122(11):1016-1022.e1

36 Cornu C *et al.* Women were included twice in a meta-analysis. *Am J Med.* 2011 Sep;124(9):e17; author reply e19.

37 Rohan T.E. *et al.* Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomised controlled trial. *J.Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 563-571.

38 Cui Y. *et al.* Menstrual and reproductive history, postmenopausal hormone use, and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast: a cohort study. 2009. 114; 113-120

L'analyse a été ajustée sur l'âge à l'inclusion, l'origine ethnique, le lieu de résidence, le groupe de randomisation, la fréquence des examens cliniques et des mammographies. L'analyse du risque chez les femmes ayant arrêté le THM a été ajustée aussi sur la durée du traitement.

Au total, 68 132 femmes ménopausées ont été incluses, pour un suivi moyen de 7,8 ans. Parmi les biopsies ou ponctions à l'aiguille pratiquées, 4 225 ont eu une lecture centralisée pour une recherche de lésion proliférative épithéliale bénigne et 1 792 cas incidents de lésions prolifératives épithéliales bénignes ont été diagnostiqués, dont 1 498 sans atypies et 294 avec atypies.

Le risque de lésion proliférative épithéliale bénigne était significativement augmenté chez les femmes utilisant un THM (estroprogestatif ou uniquement estrogénique) par rapport à celles ne l'ayant jamais utilisé : RR= 2,13 [1,89 ; 2,40] ; il était augmenté pour les lésions sans atypies RR= 2,23 [1,95 ; 2,54] et avec atypies : RR= 1,71 [1,28 ; 2,27]. Le risque augmentait avec la durée du traitement, plus rapidement sous œstroprogestatifs que sous œstrogènes seuls.

En cas d'arrêt du THM, le risque n'était plus différent de celui des femmes non traitées à partir de 5 ans d'interruption.

Estroprogestatifs

- Analyse post-hoc de l'étude WHI interventionnelle comparant un traitement estroprogestatif : ECE par voie orale, 0,625 mg + acétate de médroxyprogestérone, 2,5 mg, (n=8 506) à un placebo, (n=8 102) – 2008³⁹ (niveau de preuve 2).

Cette analyse a étudié l'incidence des pathologies bénignes du sein diagnostiquées sur analyse histologique de biopsies, pour une durée moyenne de suivi de 5,5 ans. Le risque relatif pour l'ensemble des pathologies bénignes a été 1,74 [1,35 ; 2,25]. Il a été de 2,00 [1,50 ; 2,66] pour les pathologies sans atypies et de 0,76 [0,38 ; 1,52] pour les hyperplasies atypiques sur 36 cas seulement.

8.3.2 Cancer du sein

Incidence/mortalité

Estrogènes seuls

- Etude WHI interventionnelle (estrogènes seuls) avec suivi post traitement– 2012⁴⁰ (niveau de preuve 1 pour la première période, niveau de preuve 2 pour la période de suivi).

Cette nouvelle analyse de l'étude WHI ECE a étudié l'incidence des cancers du sein et la mortalité par cancer du sein dans la population de l'étude après une durée médiane de 5,9 (2,5-7,3) ans de traitement et une durée médiane totale de suivi de 11,8 ans (9,1 à 12,9 ans). Au début de l'étude, 5 310 femmes avaient été incluses dans le groupe traité et 5 429 dans le groupe placebo ; 3 778 femmes du groupe traité et 3 867 du groupe placebo n'ayant pas développé de cancer du sein ont été suivies pendant la phase de post intervention (délai entre l'arrêt des traitements et la fin initialement prévue de l'étude) et la phase d'extension de l'étude (de la fin prévue de l'étude jusqu'en 2009).

Trois analyses ont été effectuées en intention de traiter et ont concerné la phase de traitement, la phase de suivi sans traitement et l'ensemble de l'étude. Pour l'analyse de la phase de traitement, les données ont été censurées à la date de décès, de dernier suivi ou à la fin du traitement. ; pour l'analyse d'ensemble, les données ont été censurées à la date de décès ou de dernier suivi.

Pour l'ensemble de l'étude, le traitement estrogénique a été associé à une incidence annuelle plus faible de cancer du sein invasif par rapport au placebo : 0,27% versus 0,35%, HR= 0,77 [0,62-0,95], sans différence entre la phase de traitement et la phase de suivi. Dans les analyses en sous groupes, il y avait une interaction significative avec les antécédents familiaux de cancer du sein et les antécédents personnels de mastopathie bénigne. Le risque n'était pas diminué chez les femmes ayant ces antécédents. Les décès dus à un cancer du sein et les décès toutes causes

39 Rohan T.E. *et al.* Estrogen plus progestin and risk of Benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:2337-2343.

40 Anderson G.L. conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's health Initiative randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2012: DOI: 10.1016/S1470-2045

après cancer du sein ont été moins nombreux dans le groupe traité : HR=0,37 [0,13 ; 0,91] et HR=0,62 [0,39 ; 0,97] respectivement. Il n'y avait pas de différence significative de risque entre les femmes ayant commencé le traitement plus ou moins de 5 ans après la ménopause.

- Analyse post-hoc des études WHI interventionnelle et observationnelle (traitement oestrogénique) — 2008⁴¹ (niveau de preuve 2).

L'étude interventionnelle n'avait pas montré d'augmentation de l'incidence des cancers du sein en cas de traitement par estrogènes seuls versus placebo : RR=0,80 [0,62 ; 1,04] pour une durée moyenne de traitement de 7,1 ans.

L'étude WHI observationnelle est une cohorte prospective qui a inclus les femmes non éligibles pour l'étude interventionnelle ou ne souhaitant pas y participer.

Cette analyse post hoc a comparé l'incidence des cancers du sein sous estrogènes seuls dans l'étude interventionnelle (estrogènes conjugués équins, n=4 493 ; placebo, n=4 596) en excluant les femmes dont l'âge de survenue de la ménopause ou l'existence d'un traitement hormonal substitutif antérieur à l'étude n'étaient pas documentés et dans la population correspondante de la cohorte observationnelle (ECE, n=9 336 ; sans THM, n=8 101), pour une durée de suivi équivalente de 7,1 ans.

Après ajustement sur l'utilisation d'un traitement hormonal avant l'inclusion, le risque de cancer du sein était plus élevé dans l'étude observationnelle que dans l'étude interventionnelle avec un rapport des risques relatifs de 1,43 [0,91 ; 2,26] ; après ajustement supplémentaire sur le délai entre le début de la ménopause et le début du traitement, le rapport des risques relatifs entre les 2 études était de 1,07 [0,60 ; 1,93]. Cette disparition de la différence des résultats entre les deux études après ajustement sur le délai entre la ménopause et l'instauration du traitement suggère une différence de risque de cancer du sein selon le délai entre la ménopause et l'instauration d'un traitement oestrogénique, mais le faible nombre de femmes ayant débuté un traitement oestrogénique moins de 5 ans après la ménopause dans cette étude ne permet pas de conclure.

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (Italie) - 2008⁴² (niveau de preuve 2)

Cette cohorte a été constituée à partir de la base de données du service de santé de Lombardie. La population concernée étaient les femmes âgées de 50 à 75 ans ayant eu au moins une prescription de THM (estrogène administré par voie orale, vaginale ou transdermique, seul ou associé à un progestatif) entre 1998 et 2000. Le suivi a duré jusqu'en 2005. Les traitements administrés pendant le suivi ont été identifiés à partir de la base de données régionale des prescriptions. Les hospitalisations pour cancer ont été identifiées à partir de la base de données régionale des hospitalisations. Les femmes ayant eu une prescription de THM avant le début du suivi, ayant été hospitalisées pour cancer ou suivies pendant moins de 6 mois ont été exclues. Au total, 73 505 femmes ont été incluses pour un suivi de 471 612 années-femmes, dont 93 638 d'exposition au THM. Plus de 88% des femmes ont commencé leur traitement oestrogénique par voie transdermique. Les femmes ayant été traitées moins de 6 mois constituaient le groupe de référence.

En analyse globale le risque de cancer n'était pas augmenté chez les femmes traitées 6 mois ou plus.

En analyse en fonction de la durée et pour l'ensemble des traitements, le risque de cancer du sein était significativement augmenté à partir de 13 mois d'utilisation : RR=1,19 [1,01 ; 1,40] pour 13 à 24 mois, RR=1,34 [1,13 ; 1,58] pour 25 mois ou plus. Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement (p<0,04).

Le risque était significativement augmenté à partir d'une durée de 25 mois en cas de traitement transdermique RR=1,27 [1,07 ; 1,51] et à partir d'une durée de 13 mois pour les traitements par voie orale RR=1,63 [1,08 ; 2,45] pour 13 à 24 mois et RR=2,14 [1,43 ; 3,21]. Les risques en cas de traitement oral et transdermiques étaient significativement différents. Pour les deux types de

41 Prentice R *et al.* Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol.* 2008 ; 167: 1407-15

42 Corrao G *et al.* Menopause hormone replacement therapy and cancer risk : an italian record linkage investigation. *Annals of oncology.* 2008; 19: 150-155

traitement il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement.

- Etude de cohorte (EPIC - Europe) – 2011⁴³ (niveau de preuve 3).

Cette cohorte prospective (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) concerne 23 centres dans 10 pays européens ayant inclus en tout environ 370 000 femmes recrutées entre 1992 et 2000.

Les données de la cohorte E3N ont été incluses dans cette étude, en ne prenant en compte que les informations sur l'utilisation du THM recueillies à l'inclusion des sujets ; celles concernant l'utilisation ultérieure d'un THM n'ont pas été prises en compte. Les femmes pour lesquelles les informations sur l'utilisation du THM n'étaient pas disponibles et celles ayant un cancer au moment du recrutement n'ont pas été incluses. Seules les femmes ménopausées (ovariectomie bilatérale, aménorrhée depuis au moins 12 mois ou âgées de 55 ans ou plus) au moment de leur recrutement dans la cohorte ont été incluses dans cette analyse, soit au total 133 744 femmes de 8 pays européens.

Selon les pays, les cancers incidents ont été identifiés à partir de registres de cancers de données issues de dossier d'assurance-maladie, de contacts avec les participantes ou leurs proches ; les données de mortalité ont été obtenues à partir de registres de décès. Les participantes ont été suivies depuis leur inclusion jusqu'au diagnostic d'un cancer (à l'exception des cancers de la peau autres que des mélanomes), leur décès, émigration ou la fin du suivi de l'étude dont la date a été différente selon les pays.

Les progestatifs ont été répartis pour l'analyse en deux classes : dérivés de la progestérone et dérivés de la testostérone. Deux schémas d'administration ont été identifiés pour les traitements estroprogestatifs : séquentiel (progestatif administré 10 à 14 jours par mois) et continu (estrogène+progestatif administrés tous les jours).

Les risques relatifs spécifiques à chaque pays ont été estimés selon le modèle de Cox utilisant comme variables le type de ménopause, l'IMC, l'utilisation de contraceptifs oraux, le nombre de grossesses à terme, l'âge à la première grossesse, aux premières règles et la consommation d'alcool. L'analyse a été stratifiée sur le centre et l'âge à l'inclusion. Des analyses de sensibilité concernant l'âge à la ménopause, les antécédents de maladie bénigne du sein, l'activité physique et les antécédents de cancer du sein chez les parentes du premier degré ont été effectuées.

Le suivi a porté sur 1 153 747 personnes-années, soit une durée moyenne de 8,6 ans.

Comparativement à l'absence de traitement, l'utilisation d'estrogènes seuls au moment de l'inclusion était associée à une augmentation du risque : RR=1,42 [1,23 ; 1,64], ainsi que l'utilisation de traitements combinés : RR=1,77 [1,40 ; 2,24], avec une hétérogénéité significative des risques relatifs entre pays pour les deux types de traitements ; le risque était aussi significativement plus élevé en cas de traitement combiné qu'en cas d'utilisation d'estrogènes seuls. Il n'y avait pas de modification des risques selon l'IMC.

Le risque relatif augmentait avec la durée d'utilisation. Avec les estrogènes seuls le RR était compris entre 1,01 [0,7 ; 1,46] pour une utilisation ≤ 1 an et 1,72 [1,15 ; 2,57] pour > 10 ans. Avec les associations estroprogestatives, il était compris entre 1,44 [1,09 ; 1,89] pour une utilisation ≤ 1 an et 1,98 [1,12 ; 3,50] pour > 10 ans.

Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls, le risque n'était pas significativement différent en cas d'utilisation d'estrogènes conjugués équins ou d'estradiol ni en cas d'administration des estrogènes par voie orale ou percutanée.

Pour les utilisatrices de traitements estroprogestatifs, le risque était plus élevé en cas de traitement continu qu'en cas de traitement séquentiel : RR=1,43 [1,19 ; 1,72]. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les dérivés de la testostérone et les dérivés de la progestérone ; cette comparaison n'a été possible que pour les régimes séquentiels.

43 Bakken K, Fournier A *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk : impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2010 ; 128 : 144-56

- Etude de cohorte (Million Women Study - Royaume-Uni) - 2011⁴⁴ (niveau de preuve 2).
Les participantes à cette cohorte (1,3 million de femmes) ont été recrutées à partir du programme de dépistage du cancer du sein organisé par le service national de santé, entre mai 1996 et décembre 2001. Les informations concernant les cancers incidents et les décès ont été fournies par les registres du service national de santé. Les informations concernant les caractéristiques des tumeurs ont été obtenues à partir du registre des cancers, de données cliniques, des données des questionnaires de l'étude et de rapports anatomopathologiques.

Cette analyse effectuée sur la cohorte a concerné les femmes ayant eu une ménopause naturelle, une ovariectomie ou à partir de l'âge de 53 ans lorsque l'âge de la ménopause était inconnu. Les femmes ayant un cancer invasif (à l'exception des cancers de la peau sauf les mélanomes) ou un cancer du sein in situ au moment de leur inclusion ou pour qui les informations sur un éventuel traitement hormonal étaient manquantes n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Le nombre d'années-femmes a été calculé à partir de la date de recrutement des patientes ou à la date de leur ménopause ou à partir de l'âge de 53 ans jusqu'à la date de notification d'un cancer du sein, d'un décès, 48 mois après le dernier questionnaire complété pour l'étude ou au 31 décembre 2002. Les participantes ont rempli 2 questionnaires : un à leur inclusion et un trois ans plus tard, notamment pour actualiser les données concernant l'utilisation d'un THM. Au moment du gel des données, le 2/3 des participantes avaient reçu de 2^{ème} questionnaire et le taux de réponse était de 65%.

Au total, l'analyse a inclus 1 129 025 femmes qui avaient fourni des données recueillies de manière prospective concernant l'utilisation du THM et les facteurs de risque de cancer du sein. Leur âge moyen à l'inclusion était de 56,6 ans. La durée du suivi était de 4,05 millions d'années-femmes pendant laquelle 15 759 cancers du sein incidents ont été enregistrés.

Le risque relatif de cancer du sein était significativement plus élevé chez les femmes ayant interrompu un THM : RR=1,08 [1,04 ; 1,12] et chez les femmes sous traitement : RR=1,68 [1,64 ; 1,72] que chez celles n'ayant jamais reçu de THM.

Parmi les femmes sous traitement, le risque relatif était de 1,38 [1,32 ; 1,44] pour celles traitées par estrogènes seuls et de 1,96 [1,90 ; 2,02] pour celles ayant un traitement estroprogestatif.

Le risque augmentait avec la durée d'utilisation pour les estrogènes seuls et pour les associations estroprogestatives.

- Etude cas-contrôle niché (UGPRD-Royaume-Uni) – 2008⁴⁵ (niveau de preuve 3).

Cette étude réalisée à partir de l'United Kingdom's General Practice Research Database qui représente environ 8% de la population anglaise a étudié le risque de cancer du sein sous THM.

Les cancers du sein invasifs (n= 6 347) survenus chez les femmes âgées de 50 à 75 ans entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2004 (n=502 820) ont été identifiés. Pour chaque cas, 5 contrôles ont été sélectionnés (n=31 516). Ils étaient appariés sur l'année de naissance, le médecin généraliste consulté et l'année d'entrée dans l'UGPRD. Les cas et les contrôles ayant un antécédent de cancer du sein avant l'âge de 50 ans n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les prescriptions de THM ont été identifiées à partir des dossiers médicaux des patientes. L'exposition au THM pendant les 2 ans précédant la date de clôture des données n'a pas été prise en compte.

L'analyse a été ajustée sur les antécédents personnels de cancer de l'endomètre, d'hystérectomie, d'ovariectomie, de contraception orale, d'obésité, de consommation de tabac, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux de cancer du sein,

Les femmes incluses avaient en moyenne 61 ans et étaient suivies depuis environ 7 ans.

Les femmes traitées par estrogènes seuls : OR= 0,97 [0,86 ; 1,09] ou par tibolone : OR= 0,86 [0,65 ; 1,13] n'avaient pas d'augmentation significative du risque par rapport aux femmes n'ayant

44 Beral V *et al.* Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *JNCI*; 2011;4: 296-304

45 Opatry L *et al.* Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 2: 169-75

jamais été traitées, contrairement aux femmes traitées par estroprogestatifs : OR= 1,33 [1,23 ; 1,44].

Les femmes ayant utilisé un traitement estroprogestatif comportant un estrogène administré par voie transdermique n'avaient pas d'augmentation significative du risque de cancer : OR= 1,08 [0,81 ; 1,43] contrairement à celles traitées par un estrogène oral : OR= 1,38 [1,27 ; 1,49].

Les femmes ayant utilisé un traitement estroprogestatif, comportant un dérivé de la progestérone avaient un risque un peu plus élevé que celles ayant utilisé un dérivé de la testostérone : OR= 1,53 [1,22 ; 1,92] versus OR= 1,29 [1,18 ; 1,40].

Dans les deux cas, il n'a pas été précisé si les risques étaient significativement différents.

- Etude cas – témoins (France) ⁴⁶ - 2013 (niveau de preuve 3).

Cette étude a été réalisée dans deux départements : Côte d'Or et Ile et Vilaine.

Elle a inclus les cancers incidents in situ et invasifs diagnostiqués entre avril 2005 et mars 2007 survenus chez des femmes âgées de 25 à 75 ans résidant dans l'un des deux départements concernés. Les cas ont été recrutés dans le centre régional de lutte contre le cancer ainsi que dans d'autres établissements hospitaliers publics ou privés de chaque département.

Les contrôles étaient des femmes sans antécédent de cancer du sein, recrutées dans la population générale à partir d'une liste téléphonique, appariées sur l'âge (groupes d'âge de 10 ans) et la zone de l'étude. Des quotas ont été appliqués au statut socio-économique des contrôles afin de refléter la distribution par niveau socioéconomique de la population générale.

Cette analyse n'a inclus que les femmes considérées comme ménopausées : aménorrhée depuis un an ou plus, ovariectomie bilatérale, femmes ayant commencé un THM avant l'arrêt des règles, femmes hystérectomisées âgées de 50 ans ou plus. Au total, 739 cas et 816 témoins ont été recrutés.

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire complété au cours d'un entretien. Les données concernant les THM étaient les dates de début et de fin d'utilisation et le nom des produits utilisés. Les participantes ont été considérées en cours de traitement si elles étaient traitées ou avaient arrêté le traitement depuis moins d'un an au moment de l'entretien ou du diagnostic de cancer. Les analyses ont été ajustées sur l'âge et la zone d'étude, l'âge des premières règles, la parité, l'âge à la première grossesse menée à terme, la durée d'allaitement, l'utilisation d'une contraception orale, les antécédents de mastopathie bénigne, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et l'IMC.

Il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque pour l'ensemble des femmes utilisant un traitement estrogénique ou estroprogestatif ni pour les femmes ayant arrêté le traitement.

Il n'y avait pas d'augmentation significative du risque chez les utilisatrices de tibolone.

Il y avait une augmentation significative du risque chez les femmes en cours de traitement estroprogestatif depuis 4 ans ou plus : OR= 1,55 [1,02 ; 2,36].

Il n'y avait pas d'augmentation du risque chez les femmes utilisant un estrogène associé à la progestérone micronisée : OR= 0,80 [0,44 ; 1,43]. Le risque était significativement augmenté chez les femmes utilisant un estrogène associé à un progestatif synthétique : OR= 1,72 [1,11 ; 2,65] ; il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement. Le risque pour les dérivés de la testostérone était : OR= 3,35 [1,07 ; 10,4] et pour les dérivés de la progestérone : OR= 1,57 [0,99 ; 2,49].

- Etude cas-témoins (Finlande) ⁴⁷ - 2010 (niveau de preuve 3).

Cette étude a recensé à partir du registre finlandais des cancers les femmes âgées de 50 à 62 ans ayant un cancer du sein diagnostiqué entre 1995 et 2007 (n=9 956). Pour chaque cas, 3 contrôles ont été sélectionnés dans le registre de la population finlandaise, apparié sur l'âge ; l'âge à la ménopause, le statut ménopausique et l'IMC n'étaient pas connus. L'utilisation d'un traitement hormonal a été établie à partir du registre national des remboursements médicaux.

⁴⁶ Cordina-Duverger E *et al.* Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLOS ONE www.plosone.org. 2013. 11; e78016

⁴⁷ Lyytinen H *et al.* A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer*. 2010 ; 126 : 483-89

Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer (n=991 cancers) pour les traitements estrogéniques seuls (estradiol oral ou transdermique) : OR = 1,01 [0,93 – 1,09].

Le risque de cancer (n=1 731) était augmenté avec les traitements estroprogestatifs : OR = 1,36 [1,27-1,46], même pour des durées de traitement inférieures à 3 ans pour la noréthistérone et le lévonorgestrel et pour des durées supérieures à 3 ans avec l'acétate de médroxyprogestérone. Le risque n'était pas augmenté avec la dydrogestérone.

Le risque de cancer (n= 473) était augmenté avec l'association d'un estrogène et d'un stérilet libérant du lévonorgestrel : OR = 2,07 [1,78 – 2,41].

- Etude cas-témoins (Allemagne)⁴⁸ – 2008 (niveau de preuve 3).

Cette étude réalisée dans deux régions de l'Allemagne a inclus des cas de cancers invasifs et in situ histologiquement confirmés à partir d'un registre de cancers et de registres d'admission d'hôpitaux entre 2001 et 2005. Les contrôles ont été sélectionnés au hasard à partir de registres de population et appariés sur l'année de naissance et la région. Un questionnaire a été envoyé aux participantes concernant notamment l'utilisation d'un THM. Au total, 3 464 cas et 6 657 contrôles ont été inclus dans l'analyse. Il y avait une augmentation significative du risque de cancer invasif chez les utilisatrices en cours de traitement : OR = 1,73 [1,55-1,94], mais pas chez celles ayant arrêté le traitement.

Le risque était significativement augmenté sous traitement estroprogestatif : OR = 1,99 [1,77-2,23] mais pas sous estrogènes seuls ni sous traitement progestatif seul. Le risque était plus élevé sous traitement estroprogestatif continu : OR = 2,10 [1,85-2,38] que sous traitement cyclique OR = 1,64 [1,39-1,93]. Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement.

Le risque était significativement plus élevé avec les traitements continus contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel : OR = 2,27[1,98-2,62] qu'avec ceux contenant des dérivés de la progestérone : OR = 1,47 [1,12-1,97] p=0,003.

Estroprogestatifs

- Etude WHI interventionnelle (traitement estroprogestatif) avec suivi post traitement – 2010⁴⁹ (niveau de preuve 1 pour la première période, niveau de preuve 2 pour la période de suivi).

Cette nouvelle analyse de l'étude WHI ECE + MPA a étudié l'incidence des cancers du sein et la mortalité par cancer du sein dans la population de l'étude après une durée moyenne de 5,6 ± 1,3 ans de traitement et une durée moyenne totale de suivi de 11 ± 2,7 ans. Au début de l'étude, 8 506 femmes avaient été incluses dans le groupe traité et 8 102 dans le groupe placebo ; 8 506 femmes du groupe traité et 7 682 du groupe placebo ont été suivies pendant la phase de post intervention (délai entre l'arrêt des traitements et la fin initialement prévue de l'étude) ; 6 545 femmes dans le groupe traité et 6 243 dans le groupe placebo ont participé à la phase d'extension de l'étude (de la fin de la phase de post intervention jusqu'en 2009). L'analyse a été effectuée en intention de traiter et a concerné toutes les femmes incluses dans l'étude, en censurant les données de celles qui avaient refusé de participer au suivi de la phase d'extension. L'incidence des cancers du sein (RR : 1,25 [1,07 ; 1,46], des cancers du sein avec invasion ganglionnaire (RR : 1,78 [1,23 ; 2,58], l'incidence des décès directement imputables à un cancer du sein (RR : 1,96 [1,00 ; 4,04], et celle des décès de toutes causes survenant après un diagnostic de cancer du sein (RR : 1,57 [1,01 ; 2,48]) ont été plus élevées dans le groupe traité. Il n'y avait pas de différence d'histologie ou de sous-types de récepteurs pour les cancers apparus sous traitement ou sous placebo.

- Etude WHI observationnelle – 2013⁵⁰ - (niveau de preuve 2)

Cette étude a inclus les femmes inéligibles ou non intéressées à participer à l'étude clinique. Au total, 41 449 femmes ménopausées y ont participé, dont 25 328 non traitées et 16 121 femmes traitées par estroprogestatifs.

48 Flesh-Janis D *et al.* Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int.J.Cancer.* 2008;123:933-41

49 Chlebowski R. *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010; 304 : 1684-92

50 Chlebowski R.T. *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the women's health initiative observational study. *JNCI;* 2013. 105: 526-34

Après un suivi moyen de $11,3 \pm 3,1$ ans, 2 236 cancers invasifs ont été diagnostiqués. Les femmes sous traitement estroprogestatif étaient déjà traitées depuis en moyenne 5,3 ans avant leur entrée dans l'étude. Les analyses ont été stratifiées par groupes d'âges et ajustées sur l'origine ethnique, l'IMC, le niveau d'études, la consommation de tabac, d'alcool, l'activité physique, les antécédents familiaux, le score de Gail et l'existence d'une ovariectomie.

Le risque de cancer du sein invasif était significativement plus élevé chez les femmes traitées : HR=1,55 [1,41 ; 1,70]. Le risque de décès de cancer du sein n'était pas significativement augmenté : HR=1,32 [0,90 ; 1,93], mais le risque de décès toutes causes après cancer du sein était significativement augmenté chez les femmes traitées : HR=1,65 [1,29 ; 2,12].

- Etude de cohorte (Finlande) –2009⁵¹ (niveau de preuve 3).

Cette étude a été réalisée à partir du registre de remboursement médical finlandais et du registre finlandais des cancers. Toutes les femmes de plus de 50 ans ayant acheté des traitements estroprogestatifs pour une durée d'au moins 6 mois entre 1994 et 2005, soit 221 551 femmes ont été incluses. Le nombre de cancers attendus a été calculé à partir de l'incidence des cancers du sein dans la population totale finlandaise pendant la même période d'observation. Les traitements estrogéniques étaient de l'estradiol oral (1 ou 2 mg/jour) transdermique (25 à 100 µg/jour) ou en gel (0,5 à 1,5 mg) associé à un progestatif continu ou séquentiel (10 à 14 jours tous les 1 à 3 mois). Les progestatifs les plus utilisés étaient l'acétate de noréthistérone (43%), l'acétate de médroxyprogestérone (30%) et la dydrogestérone (12%). Pour les femmes dont l'exposition a été considérée comme connue de façon précise (ayant commencé leur traitement au moins 1 an après l'ouverture du registre ou ayant utilisé le traitement pendant au moins 10 ans depuis l'ouverture du registre), soit 136 213 femmes, le rapport d'incidence standardisé a été 1,05 [0,97-1,11] pour 6 mois à 3 ans d'utilisation, 1,31 [1,20-1,42] pour 3 à 5 ans, 1,72 [1,58-1,89] pour 5 à 10 ans et 2,07 [1,84-2,30] pour 10 ans ou plus. Le rapport d'incidence standardisé a été plus élevé sous traitement combiné continu que sous traitement séquentiel (1,24 versus 1,42 pour 3 à 5 ans, 1,78 versus 2,44 pour 5 à 10 ans). Le rapport d'incidence standardisé a été plus élevé sous noréthistérone que sous médroxyprogestérone et dydrogestérone (1,34 versus 1,27 versus 1,22 pour 3 à 5 ans ; 2,03 versus 1,64 versus 1,13 pour 5 à 10 ans). L'augmentation du rapport d'incidence standardisé pour les traitements utilisant la dydrogestérone n'a été statistiquement significative pour aucune durée de traitement, mais le nombre de femmes traitées était faible comparativement aux deux autres progestatifs. Il n'y avait pas de différence selon la voie d'administration de l'estrogène.

51 Lyytinen *H et al* : Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy. *Obstetrics & gynecology*, 2009;113, 1, 65-73

Tibolone

- Etude randomisée versus placebo chez des femmes ayant été opérées d'un cancer du sein (situation contre-indiquée dans l'AMM) et ayant des bouffées de chaleur⁵² - 2009 (niveau de preuve 1)

Le critère principal de jugement cette étude était le risque de récurrence de cancer du sein sous traitement par tibolone à la dose de 2,5 mg/jour.

Au total, 3 098 femmes ont été incluses dans l'analyse. Pour un suivi médian de 3,1 ans, le risque relatif de cancer du sein était significativement plus élevé chez les femmes traitées par tibolone : RR=1,40 [1,14 ; 1,70].

- Etude de cohorte (Million Women Study - Royaume-Uni) - 2011⁴⁴ (niveau de preuve 2).

Le risque n'était pas différent pour les femmes sous traitement par tibolone, de celui observé sous œstrogènes seuls ou sous œstrogènes progestatifs : RR=1,38 [1,25-1,52].

- Etude contrôlée versus placebo⁵³ - 2008 (niveau de preuve 2)

Le but de cette étude était de montrer l'effet d'un traitement par tibolone (1,25 mg/j) sur la densité osseuse et le risque de fractures. Au total, 4538 femmes âgées de 60 à 85 ans ont été incluses.

Il y avait une diminution du risque de cancer du sein invasif dans le groupe traité : HR= 0,32 [0,13 ; 0,80].

L'étude a été arrêtée au bout de 34 mois de traitement (durée médiane) en raison d'une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité.

Il est à noter que la posologie utilisée dans l'étude était la moitié de celle figurant dans l'AMM de la tibolone (2,5 mg/j).

- Etude cas-témoins (Allemagne)⁴⁸ – 2008 (niveau de preuve 3).

Le risque de cancer invasif n'était pas significativement augmenté sous tibolone.

Délai entre ménopause et instauration du traitement

Œstrogènes seuls et œstrogènes progestatifs

- Etude de cohorte (Million Women Study - Royaume-Uni) - 2011⁴⁴ (niveau de preuve 2).

Le risque était significativement plus élevé si le traitement était commencé moins de 5 ans après la ménopause que s'il était commencé 5 ans ou plus après la ménopause. Il était de 1,43 [1,36 ; 1,49] versus 1,05 [0,89 ; 1,23] pour les œstrogènes seuls et 2,04 [1,97 ; 2,12] versus 1,53 [1,38 ; 1,69] pour les associations œstrogènes progestatifs. La durée moyenne du traitement était plus élevée en cas de traitement commencé tôt après la ménopause, cependant le risque était plus élevé dans ce cas, que la durée du traitement soit inférieure ou supérieure à 5 ans.

Le taux d'incidence standardisé chez les femmes âgées de 50 à 59 ans était de 0,30% [0,29 ; 0,31] pour les femmes n'ayant jamais été traitées ; pour les femmes traitées par œstrogènes seuls, il était de 0,43% [0,42 ; 0,45] si le traitement avait été commencé moins de 5 ans après la ménopause et non significativement différent de celui des femmes non traitées chez celles ayant commencé le traitement 5 ans ou plus après la ménopause : 0,32% [0,27 ; 0,37]. Chez les femmes traitées par œstrogènes progestatifs, ces taux d'incidence standardisés étaient de 0,61% [0,59 ; 0,64] et 0,46% [0,41 ; 0,51].

Chez les femmes ayant arrêté le traitement, le taux d'incidence diminuait rapidement dans les 2 ans suivant l'interruption et le risque était ensuite similaire à celui des femmes n'ayant jamais été traitées : 0,99 [0,93 ; 1,05].

52 Kennemans P, Bundred N Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009 Feb;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3. Epub 2009 Jan 23.

53 Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *NEJM*. 2008; 359: 697-708

Le taux d'incidence augmentait avec l'IMC chez les femmes n'ayant jamais été traitées. L'augmentation du risque de cancer du sein était proportionnellement plus élevée chez les femmes minces : RR=1,65 [1,53 ; 1,78] que chez les femmes en surpoids ou obèses : RR= 1,22 [1,13 ; 1,31] pour les femmes en cours de traitement par rapport aux femmes non traitées. Pour ces 2 catégories définies par l'IMC, le risque était statistiquement plus élevé en cas de traitement commencé moins de 5 ans après la ménopause ; le risque n'était pas augmenté pour les femmes en surpoids ou obèses ayant débuté un traitement par estrogènes seuls 5 ans ou plus après la ménopause.

Les auteurs ont conclu que le risque de cancer du sein était plus élevé chez les utilisatrices de traitements estroprogestatifs que d'estrogènes seuls, et si le traitement hormonal était instauré peu de temps après la ménopause.

Estroprogestatifs

- Analyse post-hoc des études WHI interventionnelle et observationnelle (traitement estroprogestatif) – 2008⁵⁴ (niveau de preuve 2).

Cette analyse post hoc de l'étude interventionnelle combinée à l'étude observationnelle avait pour but d'étudier l'influence d'un traitement antérieur à l'inclusion dans les études et l'influence du délai entre la survenue de la ménopause et l'instauration du THM sur le risque de cancer du sein.

Cette analyse était basée sur les 16 608 femmes incluses dans l'étude interventionnelle et une sous cohorte correspondante de l'étude observationnelle comprenant 32 084 femmes dont 25 328 n'étaient pas traitées à leur inclusion et 6 756 suivaient un traitement identique à celui de l'étude interventionnelle. La durée de suivi a été de 5,5 ans.

Dans l'étude randomisée, pour des femmes n'ayant pas pris de THM avant l'inclusion, le risque de cancer du sein sous traitement œstroprogestatif comparé au placebo était significativement différent ($p=0.02$) chez les femmes ayant débuté le traitement dans les 5 ans suivant leur ménopause (HR 1.77 (CI 95% 1.07-2.93) et plus de 5 ans après la ménopause (HR 0.99 (0.74-1.31)).

L'analyse combinée des deux études a également conclu à un risque d'autant plus élevé que le traitement était instauré plus tôt après la ménopause, mais le nombre de femmes ayant débuté un traitement œstroprogestatif dans les 5 ans suivant la ménopause était faible. Le risque augmentait aussi avec la durée du traitement.

- Etude de cohorte (E3N - France) – 2009⁵⁵ (niveau de preuve 2).

L'Etude Epidémiologique des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale est une cohorte prospective initiée en 1990 qui inclut 98 995 femmes adhérant à la MGEN nées entre 1925 et 1950. Les participantes remplissent un autoquestionnaire bisannuel depuis 1990.

Cette analyse de la cohorte E3N a recherché une relation entre le risque de cancer du sein et le délai entre la date de la ménopause et l'instauration d'un traitement substitutif estroprogestatif ≤ 3 ans ou > 3 ans. Les traitements estrogéniques étaient presque exclusivement de l'estradiol, les progestatifs les plus utilisés étaient la progestérone et la dydrogestérone ; les autres progestatifs étaient surtout de l'acétate de nomégestrol et de la promégestone, suivis de la chlormadinone, noréthistérone, médroxyprogestérone et cyprotérone. L'étude a porté sur les femmes dont l'âge de survenue de la ménopause et l'âge au début du traitement étaient connus et pour lesquelles des données de suivi étaient disponibles. Le diagnostic de cancer était signalé par les patientes sur des questionnaires envoyés 2 fois par an et dans quelques cas renseigné à partir des dossiers de mutuelles ou dans la base nationale des causes de décès, puis confirmé par obtention des compte-rendus anatomopathologiques. Le risque de cancer du sein n'étant pas significativement élevé chez les femmes ayant arrêté le THM depuis plus d'1 an quel que soit le délai entre la ménopause et le début du traitement, les analyses suivantes n'ont concerné que les données des femmes en cours de traitement ou l'ayant arrêté depuis moins d'1 an. Entre 1992 et 2005, 1 726 cancers invasifs ont été diagnostiqués parmi 53 310 femmes suivies, avec une durée moyenne de

54 Prentice R *et al.* Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2008 ; 167: 1207-16

55 Fournier A *et al.* estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risk. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138-43

suiivi de 8,1 ans. Les risques relatifs ont été analysés pour les durées de traitement ≤ 2 ans, 2 à 5 ans, 5 à 10 ans et > 10 ans.

Pour les traitements comprenant de la progestérone le risque n'a pas été significativement augmenté en cas de traitement instauré ≤ 3 ans après la ménopause et ayant duré moins de 5 ans et en cas de traitement instauré > 3 ans après la ménopause, quelle qu'en soit la durée. A l'inverse, les risques relatifs ont été significativement élevés pour les traitements instaurés ≤ 3 ans après la ménopause et ayant duré plus de 5 ans : RR =1,47 [1,11 ; 1,95] pour 5 à 10 ans et RR =1,92 [1,34 ; 2,74] pour plus de 10 ans. L'augmentation du risque en fonction du temps d'utilisation était significative : $p=0,002$.

Pour les traitements contenant de la dydrogestérone, seul le risque relatif pour les traitements instaurés > 3 ans après la ménopause et ayant duré entre 5 et 10 ans a été statistiquement significatif : RR = 1,77 [1,02 ; 3,09]

Pour les traitements contenant d'autres progestatifs (nomégestrol, promégestone, cyprotérone acétate, chlormadinone, noréthistérone, médroxyprogestérone, medrogestone), analysés ensemble, en cas de traitement instauré ≤ 3 ans après la ménopause les risques relatifs ont été significativement élevés quelle que soit la durée de traitement. En cas de traitement instauré > 3 ans après la ménopause les risques relatifs étaient significatifs à partir de 2 ans de traitement.

Tibolone

- Etude de cohorte (Million Women Study - Royaume-Uni) - 2011⁴⁴ (niveau de preuve 2)

Les résultats avec la tibolone étaient similaires à ceux des autres traitements, sans toutefois de différence significative entre les risques : RR =1,49 [1,33 ; 1,67] pour les traitements commencés < 5 ans après la ménopause et RR =1,16 [0,92 ; 1,47] si le traitement était commencé ≥ 5 ans après la ménopause.

Type de cancer du sein

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (CPS II – USA) - 2009⁵⁶ (niveau de preuve 2).

Cette analyse portant sur la cohorte CPS II nutrition avait pour but d'étudier la relation entre l'utilisation d'un THM (estrogénique seul ou estroprogestatif) et le risque de cancer du sein incident invasif lobulaire et canalaire.

La cohorte CPS II Nutrition a été initiée en 1992, et constituée en invitant à y participer les membres âgés de 50 à 74 ans à cette date de la cohorte prospective de mortalité CPS II initiée en 1982 par l'American Cancer Society. Les sujets ayant accepté ont rempli un autoquestionnaire et ont été inclus à la date de celui-ci. Les participantes ont complété des questionnaires en 1997, 1999, 2001 et 2003. Les cancers incidents ont été identifiés soit à partir des questionnaires et validés à l'aide des dossiers médicaux ou de registres de cancers, soit à partir de registres de cancers ou de certificats de décès. Les informations sur la nature histologique des cancers ont été obtenues d'après les dossiers médicaux ou les registres de cancers ; les cancers mixtes ont été classés comme cancers lobulaires. Les informations sur l'utilisation du THM ont été obtenues à partir des questionnaires. Les données ont été arrêtées au 30 juin 2005. L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, l'existence d'une hystérectomie, de mammographie, l'IMC et le niveau d'instruction.

Au total, 68 369 femmes ménopausées ont été incluses dans l'analyse ; 3 199 cas de cancers incidents invasifs ont été diagnostiqués dont 1 821 cancers canaux et 471 cancers lobulaires.

Sous traitement estrogénique seul, le risque relatif de cancer canalaire n'était pas augmenté dans la population totale, quelle que soit la durée de traitement ; toutefois ce risque était augmenté chez les femmes dont l'IMC était < 25 : RR=1,28 [1,03 ; 1,60]. Le risque relatif de cancer lobulaire était de 1,30 [0,94 ; 1,78] il était significativement augmenté à partir d'une durée d'utilisation de 10 ans : RR=1,59 [1,07 ; 2,35] pour 10 à 19 ans et RR=1,58 [1,01 ; 2,47] pour > 20 ans

56 Calle E. *et al.* postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer*. 2009. 936-944

Sous traitement estroprogestatif, le risque de cancer canalaire : RR=1,75 [1,53 ; 2,01] ; et de cancer lobulaire : RR=2,12 [1,62 ; 2,77] était significativement augmenté ; pour les deux types histologiques, le risque était significativement augmenté dès une durée d'utilisation de 2 à 3 ans. Les ex-utilisatrices d'un traitement estroprogestatif ayant duré 5 ans ou plus avaient un risque augmenté de cancer canalaire pendant les 2 ans suivant l'arrêt : RR=2,38 [1,50 ; 3,78] ; le risque de cancer lobulaire n'était pas augmenté.

- Analyse post-hoc des études WHI interventionnelles (niveau de preuve 2) et observationnelles⁵⁷ (niveau de preuve 3) – USA – 2013.

Ces analyses concernant le risque de cancer intra canalaire ont concerné 16 276 femmes incluses dans l'étude CEE+MPA et 10 187 femmes incluses dans l'étude CEE seul pour les études interventionnelles.

Les femmes incluses dans les études observationnelles avaient participé à la sélection des patientes des études WHI mais n'ayant pas pu être incluses ou l'avaient refusé. Parmi celles-ci deux sous cohortes ont été définies : une correspondait à l'étude CEE+MPA et comprenait des femmes non hystérectomisées, 30 421 prenant le même traitement que celui de l'étude et 23 926 n'utilisant pas de traitement hormonal à l'inclusion, l'autre correspondait à l'étude CEE seul et comprenait des femmes hystérectomisées, 9 462 prenant le même traitement que celui de l'étude et 9 195 ne prenant pas de traitement à l'inclusion. Toutes ces femmes devaient avoir eu une mammographie dans les 2 ans précédents et ne pas avoir d'antécédent de cancer.

La période de traitement de l'étude CEE+ MPA a été interrompue en 2002 après une durée moyenne de participation de 5,6 ans et celle de l'étude CEE seule a été interrompue en 2004, après une durée moyenne de participation de 7,1 ans. Le suivi des participantes a duré jusqu'au 30 septembre 2010.

Dans l'étude interventionnelle CEE+MPA, il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque de cancer intra canalaire pendant la phase d'intervention : RR= 1,29 [0,83 ; 2,02] ni pendant le suivi post traitement : RR= 1,23 [0,91 ; 1,64]. Dans l'étude observationnelle, le risque était significativement augmenté : RR= 1,65 [1,25 ; 2,19] après ajustement sur l'âge, l'origine ethnique, le niveau d'études, les antécédents familiaux, le score de gail, l'âge aux premières règles, la parité, l'âge au premier accouchement, l'utilisation d'une contraception orale, l'IMC, la consommation de cigarettes, d'alcool, l'activité physique et l'antécédent d'ovariectomie. Il n'y avait pas de tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement.

Il n'y a pas eu de modification significative du risque sous estrogènes seuls dans l'étude interventionnelle ni dans l'étude observationnelle.

- Etude de cohorte (EPIC) - Europe⁵⁸ - 2012 (niveau de preuve 3).

Cette analyse avait pour but d'étudier une éventuelle association entre la présence de récepteurs hormonaux dans la tumeur avec l'IMC et une possible interaction du THM.

Les informations sur l'utilisation du THS ont été recueillies au moment de l'inclusion : utilisation présente ou passée, noms de spécialités, traitement estrogénique ou estroprogestatif, séquentiel ou continu, âge de début et durée d'utilisation.

Les participantes ont été recrutées entre 1992 et 2000 et les données ont été arrêtées entre 2005 et 2010 selon les centres.

Parmi les 144 223 femmes ménopausées incluses, 54,7% n'avaient jamais utilisé de THM.

L'analyse a été stratifiée sur le centre et l'âge. Comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les femmes ménopausées utilisant le THM à l'inclusion avaient un risque significativement augmenté pour les tumeurs ER-PR- (Hasard ratio = 1,30 [1,05 ; 1,62] et pour les tumeurs ER+PR+ (HR = 1,74 [1,56 ; 1,95], p<0,001. Le risque était significativement plus faible pour les tumeurs ER-PR- que pour les tumeurs ER+PR+ (p=0,035).

- Etude cas-témoins - USA – 2012⁵⁹ - (niveau de preuve 3)

57 Luo J *et al.* Effects of menopausal hormone therapy on ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast cancer res treat.* 2013; 137: 915-25

58 Ritte R, *et al.* Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Beast cancer research.*2012;14:R16

Cette étude avait pour but d'étudier la relation entre le traitement hormonal de la ménopause quelle que soit sa nature et la survenue d'un cancer canalaire in situ. Elle a été incluse dans la méta-analyse de Ni. Les cas incidents ont été recensés parmi les femmes résidant dans le Connecticut, âgées d'au moins 20 ans et ayant eu leur diagnostic entre 1994 et 1998. Les cas ont été identifiés à partir du Centre de Cancer de l'université de Yale et du registre des tumeurs du Connecticut. Les diagnostics confirmés par revue des rapports anatomopathologiques.

Les témoins étaient des femmes résidant dans le Connecticut, sélectionnées au hasard sur liste téléphonique et appariées sur l'âge. Les femmes (cas ou contrôle) non ménopausées, ayant un antécédent de cancer du sein ou de biopsie de résultat inconnu ont été exclues.

Les informations sur les antécédents médicaux et les traitements ont été obtenues par entretien téléphonique.

Les analyses ont inclus 576 cas et 603 témoins. Elles ont été ajustées sur l'âge, le nombre de grossesses, l'âge au premier accouchement, l'ancienneté de la ménopause, les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents de biopsie du sein, de mammographie. Il n'a pas été montré de relation la prise d'un THM, uniquement estrogénique ou estroprogestatif et le risque de cancer canalaire in situ. Le risque n'était pas non plus modifié par la durée du traitement.

- Méta-analyse - 2012⁶⁰ - (niveau de preuve 3)

Cette publication avec méta-analyses de données publiées avait pour but d'évaluer le risque de cancer du sein in situ sous THM.

o estrogènes seuls

Cinq études cas-témoins et 2 études de cohorte ont été incluses dans l'analyse. Les tests étaient en faveur d'un biais de publication et d'une hétérogénéité entre études. L'analyse en modèle aléatoire a conclu à une augmentation significative du risque en cas d'utilisation présente ou passée du THM : RR= 1,25 [1,01 ; 1,55].

Après stratification sur le type d'étude, le risque était significativement plus élevé dans les études cas-témoins mais pas dans les cohortes.

o Estroprogestatifs

Trois études cas-témoins et 1 étude de cohorte ont été incluses dans l'analyse. Les tests étaient en faveur d'un biais de publication et d'une hétérogénéité entre études.

L'analyse en modèle aléatoire n'a pas conclu à une augmentation du risque en cas d'utilisation présente ou passée du THM : RR= 1,55 [0,95 ; 2,51]. Le risque était significativement augmenté lorsque le traitement avait une durée > 5 ans : RR= 1,37 [1,07 ; 1,75].

Estroprogestatifs

- Etude de cohorte (E3N - France) – 2008⁶¹ (niveau de preuve 2).

Cette analyse portant sur la cohorte E3N avait pour but de rechercher une éventuelle relation entre le type de THM et le risque de cancer du sein invasif selon le type histologique.

Les cas de cancers ont été identifiés à partir des déclarations des patientes et pour un petit nombre à partir des dossiers d'assurance ou des informations sur les décès. Les rapports anatomopathologiques donnant des informations sur le type histologique et sur la présence de récepteurs hormonaux ont été obtenus pour 96% des cas incidents de cancer qui ont été classés en canaux, lobulaires (incluant les cancers mixtes, canaux et lobulaires) ou autres.

Au total, 2 355 cancers invasifs primitifs ont été diagnostiqués pour un suivi de 653 125 personnes-années ; pour 2 265 un rapport anatomopathologique était disponible et pour 1 792 le statut concernant les récepteurs hormonaux était connu.

Les analyses ont été ajustées sur le délai depuis la ménopause, l'âge aux premières règles, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, l'allaitement, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, les antécédents personnels de pathologie bénigne du sein, les antécédents

59 Calvocoresi I, Stove MH, Carter D, Claus E B. Postmenopausal hormone therapy and ductal carcinoma in situ: a population-based case control study. *Cancer epidemiol.* 2012;36: 161-168

60 Ni X, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with in situ breast cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012 ;13:3917-25

61 Fournier A; et al. Use of Different Postmenopausal Hormone Therapies and Risk of Histology- and Hormone Receptor-Defined Invasive Breast Cancer. *JCO* 2008 ; 8: 1260-68.

familiaux de cancer du sein, la taille, l'IMC, l'activité physique, les mammographies antérieures, le lieu de résidence à l'inclusion, la période d'inclusion, l'utilisation de contraceptifs oraux, de progestatifs seuls en préménopause, l'année de naissance.

Le risque de cancer du sein pour l'utilisation en cours ou passée d'un THM quel qu'il soit était significativement augmenté par rapport aux femmes non traitées.

Le risque de cancer lobulaire était significativement augmenté chez les femmes traitées par estrogène + dydrogestérone : RR= 1,7 [1,1 ; 2,6] et par estrogène + progestatif autre que la progestérone ou la dydrogestérone : RR= 2,0 [1,5 ; 2,7], mais non augmenté chez les femmes prenant une association estrogène + progestérone, avec une hétérogénéité significative entre les traitements.

Le risque de cancer mixte canalaire et lobulaire était aussi augmenté pour ces traitements : RR= 3,8 [1,2 ; 12] avec estrogène + dydrogestérone et RR= 3,9 [1,6 ; 9,5] avec estrogène + progestatif autre que la progestérone ou la dydrogestérone, sans hétérogénéité entre les types de traitements.

Le risque de cancer canalaire était significativement augmenté chez les femmes traitées par estrogène + progestatif autre que la progestérone ou la dydrogestérone : RR= 1,6 [1,3 ; 1,6], contrairement aux traitements par estrogène + progestérone et estrogène + dydrogestérone, avec une hétérogénéité significative entre les traitements.

Le risque de cancer ER+ était augmenté pour l'utilisation en cours ou passée d'un THM quel qu'il soit : RR= 1,4 [1,2 ; 1,6] pour les cancers PR+ et RR= 1,7 [1,3 ; 2,2] pour les cancers PR-. Il était significativement augmenté en cas de traitement estrogénique seul pour les cancers PR+ : 1,5 [1,0 ; 2,1] et pour les traitements par estrogène + progestatif autre que la progestérone et la dydrogestérone en cas de cancer PR+ : RR= 1,8 [1,5 ; 2,1] et PR- : RR= 2,6 [1,9 ; 3,5].

Il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer ER+ ou - en cas de traitement associant un estrogène à la progestérone ou à la dydrogestérone. Il y avait une hétérogénéité significative entre les types de traitements pour les cancers ER+ PR+ et ER+ PR-

Il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement associant un estrogène à la progestérone pour les cancers ER+/"PR-.

08.4 Risque thrombo- embolique veineux

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (Million Women Study - Royaume-Uni)⁶² – 2012 (niveau de preuve 2)

Cette analyse a porté sur les premiers diagnostics, après inclusion dans la cohorte, d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde à l'admission à l'hôpital ou comme cause de décès. Le suivi a débuté en 1997 et s'est achevé fin 2002 ou 48 mois après la dernière information sur l'utilisation du THM. L'analyse a été stratifiée sur la zone géographique et le statut socio-économique. Elle a été ajustée sur l'âge et l'IMC. Le tabagisme, la consommation d'alcool, l'exercice physique, l'utilisation de contraception orale, les antécédents d'hystérectomie, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de maladie inflammatoire colique, d'insuffisance respiratoire, d'accident vasculaire cérébral ou de varices n'avaient pas d'influence sur les résultats. Au total, 1 058 259 femmes ménopausées ont été incluses dans l'analyse pour un suivi total de 3,3 millions d'années-femmes.

Par rapport aux femmes n'ayant jamais eu de THM, les femmes ayant arrêté le traitement n'avaient pas d'augmentation du risque thromboembolique : RR= 0,95 [0,84 ; 1,08] ni de modification du risque en fonction de l'ancienneté de l'arrêt.

Le risque était significativement augmenté pour l'ensemble des femmes en cours de traitement : RR= 1,59 [1,45 ; 1,75].

Il était plus élevé pour les femmes traitées par estrogènes oraux associés à un progestatif : RR= 2,07 [1,86 ; 2,32] que pour les femmes traitées par estrogènes oraux seuls : RR= 1,42 [1,22 ; 1,66].

62 Sweetland S. *et al.* Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012 Sept 10 Epub

Parmi les utilisatrices d'estrogènes oraux associés à un progestatif, le risque était significativement plus élevé ($p < 0,0007$) avec les associations contenant de la médroxyprogestérone $RR = 2,67$ [2,25 ; 3,17] qu'avec celles contenant d'autres progestatifs (noréthistérone ou norgestrel) : $RR = 1,91$ [1,69 ; 2,17].

Sous traitement par voie orale, le risque était deux fois plus élevé dans les 2 premières années que pendant la suite du traitement ($p < 0,0006$).

Le risque n'était pas augmenté en cas de traitement par estrogènes transdermiques seuls : $RR = 0,82$ [0,64 ; 1,06] ni par estrogènes transdermiques associés à un progestatif : $RR = 1,06$ [0,68 ; 1,65], avec cependant dans ce cas un intervalle de confiance plus étendu.

- Etude de cohorte (LITE – USA) - 2010⁶³ (niveau de preuve 2).

L'étude Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology avait pour but d'étudier le risque thromboembolique chez des femmes ménopausées en fonction de l'exposition actualisée au THM (estrogènes par voie orale associés ou non à un progestatif) dans les populations poolées de deux cohortes (ARIC et CHS) initiées respectivement en 1987-1989 et 1989-1990.

Le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire devait être validé par des tests diagnostiques d'imagerie avec lecture par deux médecins. Les cas ont été classés en idiopathiques ou secondaires (associés à un cancer, un traumatisme majeur, une intervention chirurgicale, une immobilisation).

La durée de suivi médian a été de 13,1 ans pour la cohorte ARIC et 11,7 ans pour la cohorte CHS. Au total, 190 cas ont été retenus, dont 84 idiopathiques et 106 secondaires.

L'analyse du risque d'accident thromboembolique a été ajustée sur l'âge, l'IMC, l'existence d'un diabète et le dosage du facteur VIII.

Le risque d'accident thromboembolique était statistiquement plus élevé chez les femmes sous THM oral estrogénique ou estroprogestatif : $RR = 1,60$ [1,06 ; 2,36] ; ce risque était plus élevé pour les accidents thromboemboliques idiopathiques $RR = 2,40$ [1,40 ; 4,12] que pour les secondaires : $RR = 1,08$ [0,63 ; 1,85], sans information sur la significativité de cette différence entre les risques relatifs.

- Etude cas-contrôle niché (GPRD - Royaume-Uni) – 2010⁶⁴ (niveau de preuve 3).

Cette étude a été réalisée à partir de l'United Kingdom's General Practice Research Database qui regroupe les données d'environ 6 millions de patients, collectées auprès de médecins généralistes. Les femmes ayant des antécédents d'accident thromboembolique avant 50 ans ou à leur inclusion dans la cohorte ont été exclues. Les informations concernant les prescriptions de THM dans l'année précédant la date de l'événement pour les patientes et pour les contrôles ont été obtenues à partir des dossiers médicaux informatisés des patientes. Les rapports des taux d'incidences ont été ajustés sur l'âge, l'IMC, et les facteurs de risque d'accident thromboembolique.

Les cas d'accidents thromboemboliques ($n = 23\,505$) survenant chez les femmes âgées de 50 à 79 ans entre le 1^{er} janvier 1987 et le 1^{er} mars 2008 ($n = 955\,582$) ont été identifiés. Pour chaque cas, jusqu'à 10 contrôles ont été sélectionnés ($n = 231\,562$). Ils étaient appariés sur l'âge, le médecin généraliste consulté et l'année de début de consultation.

Le rapport des taux d'incidence ajustés des accidents thromboemboliques par rapport à l'absence de traitement n'était pas augmenté sous traitement par estrogènes transdermiques avec ou sans progestatif associé : $RR = 1,01$ [0,89 ; 1,16] et 0,96 [0,77 ; 1,20] et ne variait pas avec la dose d'estrogène.

Le rapport des taux d'incidence ajusté des accidents thromboemboliques était augmenté sous traitement par estrogènes oraux, avec ou sans progestatif associé : $RR = 1,49$ [1,37 ; 1,63] et 1,54 [1,44 ; 1,65] et augmentait avec la dose d'estrogènes administrée. L'augmentation du risque sous traitement oral était plus importante au cours de la première année d'utilisation et disparaissait après 4 mois d'arrêt de traitement.

63 Ohira T *et al.* Reproductive history, hormone replacement and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br.J. Haematol.* 2010. 149: 606-612.

64 Renoux C. *et al.* Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 979-86

- Méta-analyse - 2008⁶⁵ (niveau de preuve 2).

Cette publication avec méta-analyses de données publiées avait pour but d'évaluer le risque de maladie coronarienne (infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable), d'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire thrombose veineuse cérébrale) et d'accident vasculaire cérébral (y compris les accidents ischémiques transitoires) sous THM au cours d'études randomisées versus placebo ou versus absence de traitement.

- Une méta-analyse concernant le risque thromboembolique veineux a inclus 22 études randomisées, dont les 2 études WHI. Ce risque était significativement augmenté sous THM : odds ratio = 2,05 [1,44 ; 2,92].
- Une analyse a comparé indirectement l'effet d'un traitement par estrogènes seuls (6 études) à celui d'un traitement par estrogènes + progestatifs (12 études). Elle a montré une augmentation significative du risque sous traitement estroprogestatif : OR= 2,02 [1,39 ; 2,92].
- Des sous-analyses n'ont pas montré de différence selon le type d'œstrogène (conjugués ou œstradiol), la voie d'administration des œstrogènes (transdermique avec très peu de cas ou oral) ou la classe d'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans).
- Une analyse concernant l'effet du THM sur la sévérité des accidents thromboemboliques veineux a inclus 3 études comprenant 3 niveaux de gravité (accident thromboembolique fatal, non fatal, pas d'accident thromboembolique) : elle n'a pas montré d'effet significatif sur la sévérité (OR= 2,57 [0,73 ; 9,01]).

- Revue systématique et méta-analyse de données publiées – 2008⁶⁶

- Une analyse regroupant 9 essais randomisés versus placebo (dont les 2 études WHI) a confirmé l'augmentation du risque de maladie thromboembolique sous traitements par estrogènes oraux : OR = 2,1 [1,4 ; 3,1] (niveau de preuve 1).
- Le risque de thrombose veineuse et embolie pulmonaire sous traitement par estrogènes oraux a été étudié à partir de 7 études cas- témoins et 1 étude de cohorte. Par rapport aux femmes non traitées, le risque de premier épisode thromboembolique était significativement augmenté : OR = 2,5 [1,9 ; 3,4]. Le risque était significativement plus élevé au cours de la 1^{ère} année de traitement : OR = 4,0 [2,9 ; 5,7] que pour les traitements de plus d'un an : OR = 2,1 [1,3 ; 3,8] p=0,046. Il était du même ordre pour les traitements estrogéniques oraux seuls ou associés à un progestatif : OR = 2,2 [1,6 ; 3,0] versus 2,6 [2,0 ; 3,2] (niveau de preuve 3).
- Une analyse regroupant 4 études cas-témoins a étudié le risque de thrombose veineuse et embolie pulmonaire sous traitement par estrogènes transdermiques. Par rapport aux femmes non traitées, le risque de premier épisode thromboembolique n'était pas significativement augmenté : OR = 1,2 [0,9 ; 1,7] (niveau de preuve 3).
- L'effet d'une mutation thrombogène a été étudié dans une analyse regroupant 4 études cas-témoins et les 2 études WHI. Chez les femmes non traitées, la présence d'une mutation du facteur V de Leiden ou de la prothrombine G20210 A augmente le risque de thrombose par rapport aux non porteuses de mutation : OR= 3,3 [2,6 ; 4,1]. La combinaison de la présence d'une mutation et de la prise d'estrogènes oraux avec ou sans progestatif augmentait encore le risque par rapport aux femmes non traitées sans mutation : OR = 8 [5,4 ; 11,9] (niveau de preuve 3).
- Le risque thromboembolique en cas de surpoids ou d'obésité (IMC > 25) a été étudié dans une méta-analyse regroupant une étude cas-témoins et les 2 études WHI. Par rapport aux femmes non traitées et de poids normal, les femmes dont l'IMC était > 25

65 Sare G *et al.* Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur heart J.* 2008; 29: 2031-41

66 Canonico M *et al.* Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 31: 1227-31

traitées par estrogènes oraux avec ou sans progestatif avaient un risque plus élevé OR = 5,4 [2,9 ; 10,0] que les femmes non traitées : 2,6 [2,1 ; 3,3] (niveau de preuve 3).

- Revue systématique et méta-analyse de données publiées – 2010⁶⁷
Cette publication est une actualisation d'une publication précédente⁶⁶. Elle a inclus quatre études de cohortes supplémentaires parues depuis 2008. Les auteurs ont d'autre part exclu quatre études randomisées figurant dans la publication précédente dans lesquelles étaient comptabilisées des récurrences d'accidents thromboemboliques sans information suffisante sur le premier épisode thrombotique afin de limiter l'analyse au risque de premier accident thromboembolique.
 - o Une méta-analyse regroupant les mêmes 7 études cas-témoins que dans la publication précédente a étudié le risque thromboembolique sous traitement par estrogènes oraux. Par rapport aux femmes non traitées, le risque de premier épisode thromboembolique était significativement augmenté : OR = 2,1 [1,7 ; 2,6] (niveau de preuve 3).
 - o Une méta-analyse regroupant 5 études de cohorte (dont les références^{63, 64, 68}) a étudié le risque thromboembolique sous traitement par estrogènes oraux avec ou sans progestatif associé. Par rapport aux femmes non traitées, le risque de premier épisode thromboembolique était significativement augmenté : OR = 1,4 [1,3 ; 1,5] (niveau de preuve 2).
 - o Une méta-analyse regroupant 6 essais randomisés (tous inclus dans la précédente publication) a étudié le risque thromboembolique sous traitement par estrogènes oraux avec ou sans progestatif associé versus placebo. Elle a confirmé l'augmentation du risque de premier épisode thromboembolique sous traitements par estrogènes oraux : OR = 2,4 [1,9 ; 3,0] (niveau de preuve 1).
 - o Une méta-analyse regroupant 4 études cas-témoins et 2 études de cohorte (dont les références^{64, 68}) a étudié le risque thromboembolique veineux sous estrogènes transdermiques avec ou sans progestatif associé. Par rapport aux femmes non traitées, le risque de premier épisode thrombo-embolique n'était pas significativement augmenté : OR = 1,0 [0,9 ; 1,1] (niveau de preuve 3).

Estroprogestatifs

- Etude de cohorte (E3N – France) - 2010⁶⁸ (niveau de preuve 2).
Cette analyse portant sur la cohorte E3N avait pour but d'étudier le risque thromboembolique sous THM en fonction de la voie d'administration de l'estrogène et de la nature du progestatif associé. Le critère étudié était la survenue d'un premier épisode d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs idiopathique (en l'absence de cancer, chirurgie, immobilisation ou traumatisme). Les accidents thromboemboliques signalés par les participantes devaient être validés par des tests diagnostiques d'imagerie avec lecture centralisée. Les cas d'embolies pulmonaires fatales étaient identifiés sur certificats de décès par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (INSERM) par le code CIM.
Les patientes ont contribué au suivi jusqu'à la date du diagnostic, de décès, d'un diagnostic de cancer autre qu'un cancer cutané basocellulaire, du dernier questionnaire complété ou juillet 2005. L'analyse finale a porté sur 80 308 femmes ménopausées parmi lesquelles ont été diagnostiqués 549 premiers accidents thromboemboliques idiopathiques documentés, dont 134 embolies pulmonaires et 415 thromboses veineuses profondes.
L'analyse a été ajustée sur l'IMC, la parité, le niveau d'éducation, et la période (avant ou après 2003, afin de prendre en compte les modifications d'utilisation du THM après publication de l'étude WHI).
L'âge moyen des participantes à l'inclusion était de 54 ans et le suivi moyen a été de 10,1 ans.
Le risque thrombotique était similaire chez les femmes n'ayant jamais été traitées (groupe de référence) et celles ayant arrêté leur traitement.

67 Olié V *et al.* Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current opin hematol*; 2010; 17; 457-463

68 Canonico m *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism : results from the E3N Cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30: 340-345

Par rapport à l'absence de traitement, les estrogènes oraux étaient associés à une augmentation du risque thrombotique : RR=1,7 [1,1 ; 2,8], contrairement aux estrogènes transdermiques : RR=1,1 [0,8 ; 1,8]. De plus, parmi les femmes traitées, le risque lié aux estrogènes oraux était significativement augmenté par rapport aux estrogènes transdermiques : RR=1,5 [1,1 ; 2,0].

Une analyse complémentaire incluant 65 cas validés (dont 38 embolies pulmonaires fatales) mais sans information disponible sur les facteurs de risque a donné des résultats similaires.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative du risque thrombotique sous traitement associant de la progestérone micronisée : RR=0,9 [0,6 ; 1,5], des dérivés pregnanes (dydrogestérone, médrogestone, acétate de chlormadinone, de cyprotérone, de médroxyprogestérone) : RR=1,3 [0,9 ; 2,0], et des dérivés de la nortestostérone (acétate de noréthistérone) : RR=1,4 [0,7 ; 2,4] (avec toutefois un nombre de cas exposés plus faible que pour les autres catégories de progestatifs).

Les traitements associant des dérivés norpregnanes (acétate de nomégestrol et promégestone) étaient associés à une augmentation significative du risque : RR=1,8 [1,2 ; 2,7].

08.5 Cardiopathies ischémiques

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude randomisée ouverte (Danemark) - 2012 niveau de preuve 2⁶⁹

Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet du THM en prévention primaire des fractures ostéoporotiques. La survenue d'une maladie cardiovasculaire ou d'un cancer étaient des critères de tolérance pré-spécifiés.

Le critère principal de la présente analyse était composite : survenue d'un décès ou d'une hospitalisation pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque. Les critères secondaires étaient les composants isolés du critère principal ou une hospitalisation pour accident vasculaire cérébral. Les autres critères de tolérance étaient la survenue d'un décès ou d'un cancer du sein ou d'un autre cancer et l'hospitalisation pour embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde.

Les femmes incluses étaient en bonne santé, récemment ménopausées et âgées de 45 à 58 ans.

Les femmes non hystérectomisées ont reçu un traitement oral séquentiel : 2 mg d'estradiol pendant 12 jours, 2mg d'estradiol et 1 mg d'acétate de noréthistérone pendant 10 jours et 1 mg d'estradiol pendant 6 jours. Les femmes hystérectomisées (n=95) ont reçu 2 mg d'estradiol par jour. L'étude, qui devait durer 20 ans, a été interrompue au bout de 10 ans en raison de la publication des résultats de l'étude WHI et il a été conseillé aux patientes d'arrêter le traitement. Elles ont été ensuite suivies par l'intermédiaire des registres nationaux donnant des informations sur les décès et les contacts avec les hôpitaux. La poursuite ou non d'un traitement pendant la période de suivi n'est pas connue.

Les analyses ont été effectuées en intention de traiter, à l'arrêt du traitement et à 6 ans de suivi. Il n'y a pas eu de pertes de vue.

Au total, 502 femmes ont été incluses dans le groupe traité et 504 dans le groupe non traité. Elles étaient en moyenne âgées de 50 ans et ménopausées depuis 7 mois.

A 10 ans de traitement, le risque était significativement plus faible dans le groupe traité pour le critère principal de jugement (décès, hospitalisation pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) : OR = 0,48 [0,26 ; 0,87]. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes pour chacun des composants du critère principal pris séparément, ni pour la survenue d'un cancer quelle qu'en soit la nature, d'un cancer du sein, d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident thromboembolique.

A 16 ans de suivi total, le risque était significativement plus faible dans le groupe traité pour le critère principal de jugement : OR = 0,61 [0,39 ; 0,94]. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes pour chacun des composants du critère principal pris séparément ni pour la survenue d'un cancer quelle qu'en soit la nature, d'un cancer du sein, d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident thromboembolique.

69 Schierbeck L *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345:e6409 doi: 10.1136

- Analyse post-hoc de l'étude GUSTO-III (USA) - 2010⁷⁰ (niveau de preuve 3).

Cette étude randomisée avait pour but de comparer l'efficacité de deux traitements thrombolytiques à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le critère principal de jugement était la mortalité. L'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause faisait partie des données recueillies en début d'étude, sans détails concernant la durée d'utilisation, la nature et les doses des médicaments utilisés. Cette analyse post-hoc avait pour but de rechercher une éventuelle influence du THM sur le taux de mortalité après infarctus. Les patients ont été inclus entre 1995 et 1997, dont 4124 femmes parmi lesquelles 3791 étaient ménopausées ; 10% d'entre elles prenaient un THM.

Le taux de mortalité non ajusté était significativement plus bas chez les femmes recevant un THM. Cependant, après ajustement sur les facteurs de risque, l'existence d'un THM n'était pas un facteur prédictif significatif de mortalité.

- Etude de cohorte (CTS-USA) – 2011³⁴ (niveau de preuve 2).

Dans cette analyse de la cohorte CTS effectuée en même temps que l'étude de la mortalité toutes causes, le risque global de décès par cardiopathies ischémiques a été significativement plus bas chez les femmes traitées par THM que chez les femmes non traitées : RR=0,84 [0,74 ; 0,95]. La tendance à l'augmentation du risque avec l'augmentation de l'âge à l'inclusion était très significative ($p=0.008$). En analyse par classes d'âges, le risque a été significativement plus bas chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées âgées de 36 à 59 ans : RR=0,38 [0,22 ; 0,67] et de 60 à 64 ans : RR=0,53 [0,3 ; 0,93]. Pour les classes d'âge suivantes : 65-69, 70-74, 75-84 et 85-94, le risque n'a pas été significativement différent.

- Etude de cohorte (Danemark)⁷¹ – 2012 (niveau de preuve 2)

Cette étude de cohorte fondée sur des registres a inclus toutes les femmes danoises âgées de 51 à 70 ans entre janvier 1995 et décembre 2001. Les femmes ayant eu une maladie cardiovasculaire ou un cancer hormonodépendant avant l'inclusion ont été exclues de l'analyse. Au total, 698 098 femmes ont été incluses, pour un suivi de 2 952 635 années-femmes. L'exposition au THM et la nature de celui-ci pendant la durée de l'étude a été documentée à partir du registre national des prescriptions. La survenue d'un premier infarctus du myocarde a été documentée à partir du registre national des patients (hospitalisations) et du registre national des causes de décès. Pendant la période de suivi, 4947 infarctus ont été identifiés.

L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'instruction, la zone géographique, l'existence d'un traitement antiarythmique, antihypertenseur, pour diabète, ou hyperlipidémie. Le statut des femmes concernant la ménopause n'était pas connu, notamment pour les femmes du groupe de référence, n'ayant jamais été traitées.

Il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque d'infarctus chez les femmes traitées : RR=1,03 [0,95 ; 1,11]. Le risque était significativement diminué chez les femmes ayant arrêté le traitement : RR=0,81 [0,71 ; 0,93]. En analyse par groupe d'âge, le risque était significativement augmenté chez les femmes traitées âgées de 51 à 54 ans : RR=1,24 [1,02 ; 1,51], et significativement diminué chez les femmes âgées de 60 à 69 ans ayant arrêté le traitement ; il n'était pas modifié dans les autres groupes d'âge.

Le risque était augmenté en cas de traitement estroprogestatif combiné continu : RR=1,35 [1,18 ; 1,53], contrairement aux traitements estroprogestatifs cycliques : RR=0,92 [0,81 ; 1,05], les deux risques étant significativement différents ($p<0,001$).

Le risque était diminué en cas de traitement estrogénique transdermique : RR=0,62 [0,42 ; 0,93] et significativement inférieur au risque observé en cas de traitement estrogénique oral ($p<0,04$). Il n'y avait pas de différence de risque entre voie orale et transdermique pour les traitements

70 Tackett A. *et al.* Hormone replacement therapy among postmenopausal women presenting with acute myocardial infarction: insights from the GUSTO II trial. *Am.Heart J.* 2010; 160: 678-84.

71 Lokkegaard E. *et al.* Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *European Heart Journal*;2008; 29: 2660-8

estroprogestatifs. Les traitements estrogéniques par voie vaginale étaient associés à une diminution significative du risque : RR=0,56 [0,44 ; 0,71].

Il n'y avait pas de modification du risque en fonction de la dose d'estrogènes, ni en fonction de la nature du progestatif (noréthistérone, médroxyprogestérone ou lévonorgestrel).

- Revue systématique – 2008⁶⁵ (niveau de preuve 2)

Cette publication avait pour but d'évaluer le risque de maladie coronaire (infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable), d'accident thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire thrombose veineuse cérébrale) et d'accident vasculaire cérébral (y compris les accidents ischémiques transitoires) sous THM au cours d'études randomisées versus placebo ou versus absence de traitement.

- o Une méta-analyse concernant le risque le risque de maladie coronaire a inclus 20 études randomisées, dont les 2 études WHI. Ce risque n'était pas significativement augmenté sous THM : odds ratio = 1,00 [0,9 ; 1,11].
- o Une analyse a comparé l'effet d'un traitement par estrogènes seuls (7 études) à celui d'un traitement par estrogènes + progestatifs (16 études). Elle n'a pas montré de différence significative entre les deux types de traitement : OR= 1,16 [0,85 ; 1,53].
- o Des sous-analyses n'ont pas montré de différence de risque selon le type d'œstrogène (conjugué ou œstradiol), leur voie d'administration ou la classe d'âge (âge supérieur ou inférieur à 60 ans).
- o Deux analyses ont concerné l'effet du THM sur la sévérité de la maladie coronaire : l'une a inclus 5 études comprenant 4 niveaux de gravité (infarctus fatal, non fatal, angor instable, pas d'infarctus), l'autre a inclus 15 études comprenant 3 niveaux de gravité (infarctus fatal, non fatal, pas d'infarctus). Aucune n'a montré d'effet significatif du THM sur la sévérité de la maladie coronaire : OR= 1 [0,85 ; 1,17] et 1,04 [0,93 ; 1,17], respectivement.

Estroprogestatifs

- Analyse post-hoc de l'étude WHI estroprogestatif - 2010⁷² (niveau de preuve 2).

Cette analyse avait pour but d'évaluer le risque de maladie coronaire sous traitement par estrogènes équinés + acétate de médroxyprogestérone en fonction de sa durée et du délai de son instauration après la ménopause, comparativement au groupe placebo. Les analyses ont été ajustées sur l'adhérence au traitement. Les résultats figurent dans le *tableau 7*.

Tableau 7 : risque de maladie coronaire*

Durée d'utilisation	2 premières années après inclusion	8 ans
Toutes patientes	2,36 [1,55 ; 3,62]	1,69 [0,98 ; 2,89]
ancienneté de la ménopause à l'inclusion		
- <10 ans	1,29 [0,52 ; 3,18]	0,64 [0,21 ; 1,99]
- ≥ 10 ans	2,82 [1,73 ; 4,60]	2,22 [1,20 ; 4,11]
Age à l'inclusion		
- 50-59 ans	2,69 [1,14 ; 6,36]	1,47 [0,57 ; 3,77]
- ≥ 60 ans	2,30 [1,43 ; 3,72]	1,76 [0,97 ; 3,19]

* : infarctus du myocarde avec hospitalisation, infarctus silencieux identifiés à l'EKG et décès dus à une maladie coronaire

Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de diminution du risque de maladie coronaire sous traitement pendant les deux premières années de traitement, y compris pour les femmes ayant commencé le traitement moins de 10 ans après leur ménopause. Un possible effet cardioprotecteur du traitement chez ces femmes ayant commencé le traitement moins de 10 ans après leur ménopause n'est devenu apparent qu'après 6 ans d'utilisation (croisement des courbes de survie sans maladie coronaire des groupes placebo et traités).

72 Toh S *et al.* Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear ?. *Annals of internal medicine* 2010; 152:211-217

Tibolone

- Etude de cohorte (Danemark)⁷¹ – 2012 (niveau de preuve 2)

Le risque d'infarctus du myocarde sous tibolone n'était pas significativement modifié : RR=0,80 [0,54 ; 1,20].

08.6 Accidents vasculaires cérébraux

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (Nurse's Health Study - USA) -2008⁷³ (niveau de preuve 2).

Cette cohorte, initiée en 1976, a inclus 121 700 infirmières américaines âgées de 30 à 55 ans ayant répondu à un questionnaire postal. Des questionnaires de suivi leur ont été ensuite envoyés tous les 2 ans, avec un taux de réponse d'au moins 90% à chaque fois.

Cette analyse avait pour but d'étudier la relation entre THM et la survenue d'AVC mortels ou non dont les cas ont été recensés entre 1976 et 2004. Seuls les AVC vérifiés sur dossier médical ont été pris en compte. L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'IMC, la consommation de cigarettes, les antécédents d'hypertension, de diabète et d'hypercholestérolémie, les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde avant l'âge de 60 ans.

Comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les femmes en cours de traitement par estrogènes seuls avaient un risque plus élevé d'AVC : RR= 1,39 [1,18 ; 1,63], ainsi que les femmes traitées par estroprogestatifs : 1,27 [1,04 ; 1,56].

Le délai entre le début de la ménopause et l'instauration du traitement ne paraissait pas influencer le risque. Pour les estrogène seuls, le RR était de 1,20 [1,06 ; 1,58] pour les traitements instaurés près de la ménopause et de 1,31 [1,06 ; 1,63] pour les traitements instaurés \geq 10 ans après la ménopause. Pour les traitements estroprogestatifs, le RR était respectivement de 1,22 [0,95 ; 1,55] et 1,18 [0,87 ; 1,60].

Le risque d'AVC augmentait significativement ($p < 0,001$) avec la dose d'estrogènes : le risque n'était pas augmenté pour les femmes prenant 0,3 mg /j : RR= 0,93 [0,62 ; 1,40] alors qu'il l'était significativement pour celles prenant 0,625 mg/j : RR= 1,54 [1,31 ; 1,81] et 1,25 mg/j : RR= 1,62 [1,23 ; 2,14].

- Etude cas-contrôle niché (UGPRD-Royaume-Uni) – 2010⁷⁴ (niveau de preuve 3).

Cette étude réalisée à partir de l'United Kingdom's General Practice Research Database a étudié le risque d'accident vasculaire cérébral en fonction de la voie d'administration de l'estrogène.

Les cas de premier accident vasculaire cérébral (n= 15 710) survenant chez les femmes âgées de 50 à 79 ans entre le 1^{er} janvier 1987 et le 1^{er} mars 2008 (n=870 286) ont été identifiés. Pour chaque cas, jusqu'à 4 contrôles ont été sélectionnés (n=59 958). Ils étaient appariés sur l'âge, le médecin généraliste consulté et l'année de début de consultation.

Les prescriptions de THM dans l'année précédant la date de l'événement pour les patientes et pour les contrôles ont été identifiées à partir des dossiers médicaux informatisés des patientes.

Les rapports des taux d'incidences ont été ajustés sur l'âge, l'IMC, les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, l'utilisation d'aspirine ou d'AINS, les antécédents d'hystérectomie ou d'ovariectomie.

L'incidence annuelle des accidents vasculaires cérébraux dans la cohorte a été 2,85 /1000

Le rapport des taux d'incidence sous traitement estrogénique transdermique avec ou sans progestatif par rapport à l'absence de traitement était 0,95 [0,75 ; 1,20]. Le risque d'accident vasculaire cérébral n'était pas augmenté pour les doses faibles d'estrogènes transdermiques (\leq 50 μ g) : rapport des taux était de 0,81 [0,62 ; 1,05]. Le risque était augmenté avec les doses élevées ($>$ 50 μ g) : rapport des taux =1,89 [1,15 ; 3,11]. La publication ne mentionne pas si la différence de risque entre les deux dosages était significative.

73 Grodstein F *et al.* Postmenopausal hormone therapy and stroke. Arch. Int. Med. 2008; 168: 861-66

74 Renoux C. *et al.* transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. 2010 Jun 3;340:c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.

Les utilisatrices de traitement par voie orale avaient un taux d'incidence plus élevé que les non utilisatrices : rapport des taux : 1,28 [1,15 ; 1,42]. Le rapport des taux d'incidence pour les faibles doses orales ($\leq 0,625$ ECE ou 2 mg E_2) était 1,25 [1,12 ; 1,40] et pour les doses élevées ($> 0,625$ ECE ou 2 mg E_2) 1,48 [1,16 ; 1,90]. La comparaison directe des voies transdermiques et orale montrait un risque d'accident vasculaire cérébral plus faible sous traitement transdermique que sous traitement oral (rapport des taux : 0.74 (0.58-0.95)

- Revue systématique 2008⁶⁵ (niveau de preuve 2).

Cette publication avait pour but d'évaluer le risque de maladie coronarienne (infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable), d'accident thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire thrombose veineuse cérébrale) et d'accident vasculaire cérébral (y compris les accidents ischémiques transitoires) sous THM au cours d'études randomisées versus placebo ou versus absence de traitement.

- o Une analyse a comparé indirectement l'effet d'un traitement par estrogènes seuls (8 études) à celui d'un traitement par estrogènes + progestatifs (14 études). Elle n'a pas montré de différence significative entre les deux types de traitement : OR= 0,93 [0,70 ; 1,22].
- o Une analyse concernant le risque le risque d'accident vasculaire cérébral a inclus 18 études randomisées, dont les 2 études WHI. Ce risque était significativement augmenté sous THM : odds ratio = 1,32 [1,14 ; 1,53].
- o Deux analyses ont concerné l'effet du THM sur la sévérité des accidents vasculaires cérébraux. L'une a inclus 4 études comprenant 4 niveaux de gravité (accident vasculaire cérébral fatal, non fatal, accident ischémique transitoire, pas d'accident vasculaire cérébral) : elle n'a pas montré d'effet significatif sur la sévérité (OR= 1,10 [0,91 ; 1,33]). L'autre a inclus 10 études comprenant 3 niveaux de gravité (accident vasculaire cérébral fatal, non fatal, pas d'accident vasculaire cérébral) : la sévérité était significativement plus élevée sous THM : OR= 1,31 [1,12 ; 1,54].
- o Des sous-analyses n'ont pas montré de différence selon le type d'œstrogène (conjugués ou œstradiol), la voie d'administration des œstrogènes ou la classe d'âge (supérieure ou inférieure à 60 ans).

Tibolone

- Etude contrôlée versus placebo⁵³ (niveau de preuve 2)

Le but de cette étude était de montrer l'effet d'un traitement par tibolone sur la densité osseuse et le risque de fractures. Au total, 4538 femmes âgées de 60 à 85 ans ont été incluses. Il est à noter que la posologie utilisée dans cette étude était la moitié de celle figurant dans l'AMM de la tibolone (2,5 mg/j).

L'étude a été arrêtée au bout de 34 mois de traitement (durée médiane), en dépit d'une diminution du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, en raison d'une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité : RR= 2,19 [1,14 ; 4,23].

08.7 Fonction cognitive

Estrogènes seuls

- Etude contrôlée – 2008⁷⁵ (niveau de preuve 2)

Cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle et de faible effectif, a évalué l'effet de 2 mg/j d'œstradiol oral (n=34) versus placebo (n=31) pendant 12 semaines sur la fonction cognitive et les signes climatériques de femmes ménopausées âgées de 48 à 65 ans et n'ayant pas d'altération cognitive ni de dépression. Il n'y a pas eu de différence entre groupes pour les tests psychométriques ni pour l'échelle de dépression de Hamilton. Le seul résultat statistiquement différent entre groupes a été une diminution des signes climatériques mesurés par l'échelle climatérique de Greene.

75 Marinho R. *et al.* Effect of estradiol on the cognitive function of postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 60: 230-4

- Etude contrôlée - 2011⁷⁶ (niveau de preuve 2)

Cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, de faible effectif, a évalué l'effet de 0,625 mg/j d'estrogène conjugué équin (n=27) versus placebo (n=32) pendant 6 mois sur la mémoire verbale de femmes ménopausées hystérectomisées. L'âge moyen des femmes incluses était de 50 ± 3,2 ans (43 à 56 ans). Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration cliniquement significative de la mémoire verbale sous estrogènes par rapport au placebo.

- Etude contrôlée – WHISCA estrogènes seuls- 2009⁷⁷ (niveau de preuve 1).

Cette étude a concerné une partie des patientes de l'étude WHI incluses dans l'étude WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) et ayant reçu une évaluation cognitive annuelle plus détaillée (Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging : WHISCA). Ces patientes étaient âgées de 65 à 79 ans à leur inclusion dans l'étude WHI et n'avaient pas de signes de démence. L'étude WHISCA a débuté après la randomisation de l'étude WHI. Les patientes concernées ont donc eu leurs premiers tests de l'étude WHISCA 1,1 à 5,6 ans après le début de leur traitement (3 ans en moyenne). Le but de cette analyse était l'étude de l'effet du traitement estrogénique seul versus placebo.

Au total, 886 femmes ont accepté de participer à cette étude, 434 sous traitement actif (CEE) et 452 sous placebo ; 326 femmes dans le groupe traité et 325 dans le groupe placebo ont eu les 4 évaluations annuelles prévues. Les femmes incluses dans le groupe traité avaient de moins bons résultats que le groupe placebo au test de rotation dans l'espace aux premiers tests de l'étude, soit après 3 ans de traitement. Cette différence s'est ensuite atténuée au cours des 2,7 ans de traitement suivants. Globalement, il n'y a pas eu de différence significative concernant la fonction cognitive entre les groupes.

- Etude transversale – 2011 (niveau de preuve 4)⁷⁸

Cette étude de faible effectif a comparé l'effet de l'estradiol (n=43) et des estrogènes conjugués équins (n=25) sur la cognition chez des femmes traitées depuis au moins 1 an et âgées de 49 à 68 ans. Les domaines étudiés ont été l'attention, la mémoire verbale, la mémoire de travail, la mémoire visuelle, l'habileté spatiale.

Les patientes n'avaient pas de trouble cognitif et avaient des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer (antécédents familiaux du 1^{er} degré, présence de l'allèle ε4 de l'APOE, antécédents de dépression ou de troubles bipolaires, d'hypothyroïdie).

Les patientes traitées par estradiol ont eu des résultats significativement meilleurs concernant la mémoire verbale.

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude WHISCA estrogènes seuls et estroprogestatifs avec suivi post traitement⁷⁹ (niveau de preuve 1 pour la première période, niveau de preuve 2 pour la période de suivi).

Cette publication a repris les résultats enregistrés pendant l'étude WHISCA et jusqu'à 5 ans de suivi après cette étude. Au total, 2304 femmes ont accepté de participer à cette étude, 1 125 sous traitement actif (CEE ou CEE+MPA) et 1 179 sous placebo ; 955 femmes dans les groupes traités et 978 dans le groupe placebo ont participé au suivi post-traitement ; à la date d'arrêt des données, 601 femmes du groupe traité et 612 du groupe placebo avaient eu un test dans les 18 mois. Pour les femmes de l'étude CEE+MPA, la durée moyenne de traitement a été de 5 ans et la durée moyenne de suivi après traitement de 4 ans. Pour les femmes de l'étude CEE, la durée moyenne de traitement a été de 6,6 ans et la durée moyenne de suivi après traitement de 2,4 ans.

76 Gorenstein C. *et al.* Estrogen replacement therapy and cognitive functions in healthy postmenopausal women: a randomized trial. *Arch Womens Ment Health.* 2011; 14: 367-373

77 Resnick S.M. *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 11: 4152-4161

78 Wroolie T. *et al.* Difference in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17β-estradiol versus conjugated equine estrogens. *Am. J Geriatr. Psychiatry;* 2011; 19: 792-802

79 Espeland M.A. *et al.* Long-term effects of conjugated equine estrogen therapies on domain-specific cognitive function : results from the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Extension. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 1263-71

Les auteurs ont conclu que dans les groupes traités a été observée une petite diminution de la fonction cognitive ayant persisté après arrêt du traitement, avec des différences faibles, non détectables ou sans signification clinique sur le plan individuel.

- Etude contrôlée – 2011 (niveau de preuve 4)⁸⁰

Cette étude randomisée comparative en double aveugle de faible effectif avait pour but d'étudier l'efficacité du THM chez des femmes ménopausées ayant une maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Les 43 patientes ont été réparties en 5 groupes : 1) estradiol 50 µg par voie transdermique /jour+ placebo, 2) estradiol 50 µg par voie transdermique + MPA 2,5 mg/j, 3) estradiol 100 µg par voie transdermique /jour+ placebo, 4) estradiol 100 µg par voie transdermique /jour + MPA 2,5 mg/j, 5) patch placebo +comprimé placebo.

L'étude devait durer 1 an. Cependant en raison d'un taux de sorties d'essai de 49% à cette date, les résultats ont été examinés à 3 mois de traitement.

La comparaison des groupes traités dans leur ensemble par rapport au groupe placebo (n=8) a conclu à une amélioration significative de la mémoire visuelle et de la mémoire sémantique

- Etude de cohorte – USA - 2008⁸¹ (niveau de preuve 2)

Les participantes ont été recrutées parmi les membres d'un régime d'assurance maladie californien, âgées d'au moins 75 ans en 1998. et ayant été affiliées de façon continue depuis 1992. Les données informatiques de prescription ont été utilisées pour identifier les utilisatrices et non utilisatrices de THM. Les utilisatrices ont été définies comme ayant eu au moins une prescription enregistrée chaque année entre 1992 et 1998, Les non utilisatrices ont été définies comme n'ayant eu aucune prescription pendant la même période et ont été appariées sur l'âge et leur numéro de code avec les utilisatrices de THM. Seules ont été incluses dans l'étude les femmes ayant répondu à un questionnaire téléphonique et n'ayant pas de démence à l'inclusion en 1999. Elles ont eu ensuite un entretien téléphonique annuel jusqu'à la fin de l'étude (31 décembre 2003), leur décès ou un diagnostic de démence. Au total, 2906 femmes ont été incluses (âge moyen en début d'étude de 78,7 ± 3,2 ans) dont 1519 étaient utilisatrices. La durée moyenne de traitement à l'inclusion était de 30,5 ans pour les utilisatrices d'estrogènes seuls et 23,2 ans pour les estroprogestatifs ; les traitements les plus utilisés étaient les estrogènes équinés et l'acétate de médroxyprogestérone.

Après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation et les antécédents médicaux, le risque relatif de démence n'était pas significativement augmenté chez les femmes traitées : il était de 1,23 [0,94 ; 1,59] chez les utilisatrices d'estrogènes et 1,34 [0,95 ; 1,89] chez les utilisatrices d'estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (KPNC – USA) 2011⁸² (niveau de preuve 2).

Cette cohorte comprend les femmes adhérentes d'un système de santé, le Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California, qui ont participé à des bilans de santé réguliers entre 1964 et 1973, alors qu'elles étaient âgées de 40 à 55 ans.

Cette analyse a inclus uniquement les femmes ayant déclaré être ménopausées au cours du suivi, encore adhérentes au système de santé en 1994 et n'ayant pas de diagnostic de démence avant 1999, soit 5 504 femmes. Les femmes ont été considérées comme prenant un THM si elles avaient déclaré prendre un traitement hormonal, alors qu'elles ne prenaient pas d'hormones thyroïdiennes et ne signalaient pas de maladie endocrinienne. De 1994 à 1998, les prescriptions de THM ont été recensées à partir d'une base de données pharmaceutique. Tous les traitements ont été inclus excepté les traitements locaux par voie vaginale. Les femmes ayant eu 2 prescriptions ou plus entre 1994 et 1998 ont été considérées comme des utilisatrices âgées.

80 Wharton W. *et al.* Short- term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer disease.* 2011; 26: 495-505

81 Petiti DB, Crooks VC, Chiu V *et al.* Incidence of dementia in long – term hormone users. *Am J Epidemiol.* 2008; 167: 692-700

82 Whitmer R. *et al.* Timing of hormone therapy and dementia : the critical window theory revisited. *Ann Neurol.* 2011; 69: 163-169

Les diagnostics de démence ont été recueillis à partir des dossiers médicaux, incluant les maladies d'Alzheimer et les démences vasculaires entre 1999 et 2008, alors que les participantes étaient âgées de 75 à 84 ans au moment du diagnostic. Les femmes ayant eu un diagnostic avant 1999 n'ont pas été incluses dans l'analyse.

L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'instruction, l'origine ethnique, l'IMC à la cinquantaine, le nombre d'enfants, l'existence d'un diabète, d'hypertension, d'hyperlipidémie, d'accident vasculaire cérébral. Vingt-sept pour cent des participantes (n=1 524) ont eu un diagnostic de démence entre 1999 et 2008 à un âge médian de 80,4 ans.

L'utilisation d'un THM uniquement autour de la cinquantaine était associée à une diminution du risque relatif de démence : RR= 0,74 [0,58 ; 0,94] par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé. Inversement, l'utilisation d'un THM tardif était associée à une augmentation du risque : RR= 1,48 [1,10 ; 1,98].

Une analyse de sensibilité a été stratifiée sur l'existence d'un AVC, ceux-ci étant fortement prédictifs de démence et de précédentes études ayant conclu à une augmentation du risque d'AVC sous THM. Cependant, en cas d'utilisation tardive d'un THM, le risque relatif de démence, était significativement augmenté chez les femmes ayant eu un AVC : RR= 1,63 [1,16 ; 2,31] alors qu'il ne l'était pas chez les femmes n'ayant pas eu d'AVC : RR= 1,15 [0,64 ; 2,05]. Les femmes ayant utilisé un THM pendant les 2 périodes n'avaient pas d'augmentation du risque par rapport aux femmes ne l'ayant jamais utilisé.

- Etude de cohorte (LAW study – Australie) 2010⁸³ (niveau de preuve 2).

Les femmes incluses dans cette analyse participaient à une cohorte, la Longitudinal Assessment of Ageing in Women Study, résidaient dans une communauté urbaine et étaient âgées de 40 à 80 ans. Les femmes ayant été traitées pendant au moins 1 an au cours de la période d'observation ont été considérées comme utilisatrices, en séparant celles ayant commencé leur traitement ≤ ou > 3 ans après la ménopause.

Chaque femme a répondu à des tests psychométriques au cours de 2 examens à 5 ans d'intervalle : Mini-Mental State, National Reading Adult Test et Wechsler Memory Scale version 3. Une modification de ≥ 10% du score d'un test a été considérée comme cliniquement significative.

L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'IMC, l'activité physique, la consommation de cigarettes et l'alcool.

Au total, 410 femmes ont été incluses, dont 213 n'avaient jamais eu de THM, 197 avaient commencé le traitement ≤ 3 ans et 39 > 3 ans après la ménopause.

Seules les femmes traitées par œstrogènes et ayant commencé leur traitement dans les 3 ans suivant la ménopause (n=68) on eu une diminution significative du risque de modification du score MMS : RR= 0,28 [0,08 ; 0,97] (différence avec les autres groupes significative p =0.005).

Les femmes traitées par œstrogènes et ayant commencé leur traitement dans les 3 ans suivant la ménopause (n=90) on eu une augmentation significative du risque de modification du score WMS : RR= 3,44 [1,21 ; 9,81] (différence avec les autres groupes significative p =0.02).

- Revue systématique Cochrane 2008⁸⁴ (niveau de preuve 1).

Cette revue systématique de données publiées avait pour but d'étudier l'effet des THM : œstrogènes seuls ou associés à des progestatifs comparés à un placebo au cours d'études randomisées en double aveugle concernant la fonction cognitive de femmes ménopausées et comportant un traitement d'au moins 2 semaines. Au total 16 études (dont les 2 études WHI) ayant inclus 10 114 femmes ont été retenues ; les méta-analyses n'ont pas mis en évidence de prévention par traitement œstrogénique ou œstrogène-progestatif du déclin de la fonction cognitive après 4 ou 5 ans de traitement : OR= 1.34 [0.95 ; 1.9] et OR=1.05 [0.72 ; 1.54] respectivement. D'après les analyses portant sur l'effet du traitement au cours du temps, les traitements œstrogéniques et œstrogène-progestatifs n'ont pas maintenu ou amélioré la fonction cognitive et pourraient même avoir un effet négatif sur ce critère (différence moyenne pondérée = -0.45 [-0.99 ;

83 Khoo S. *et al.* Postmenopausal hormone therapy and cognition : effects of timing and treatment type. *Climacteric*. 2010; 13: 259-64

84 Lethaby A *et al.* Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic review* 2008, Issue 1

0.09] et = -0.16 [-0.58 ; 0.26] respectivement en fin de suivi). L'effet négatif a été mis en évidence pour les traitements estrogéniques après 1 an et pour les traitements estroprogestatifs après 3 et 4 ans. Les résultats d'études moins importantes concernant l'effet sur des domaines cognitifs individuels n'ont pour la plupart pas apporté de preuve de bénéfice.

- Revue systématique Cochrane - 2009⁸⁵ (niveau de preuve 1).

Cette revue systématique avait pour but d'étudier l'effet des THM : estrogènes seuls ou associés à des progestatifs comparés à un placebo au cours d'études randomisées en double aveugle concernant la fonction cognitive de femmes ménopausées ayant une démence et comportant un traitement d'au moins 2 semaines. Au total sept études ayant inclus 351 femmes ont été retenues. Les résultats des méta-analyses de données publiées ont été discordants selon les critères de jugement, les durées de traitements et les doses utilisées. Cette revue n'a pas permis de conclure à une utilité du THM en cas de démence chez les femmes ménopausées.

- Revue systématique - 2010⁸⁶ (niveau de preuve 4)

Cette revue systématique de données publiées avait pour but d'étudier l'effet du THM sur le maintien de la fonction cognitive chez des femmes ménopausées. Elle a inclus 38 études randomisées dont les 2 études WHI. Les analyses prenant en compte la totalité des tests effectués dans l'ensemble des études n'ont pas montré d'influence des traitements de la ménopause sur la fonction cognitive.

Il n'a été pas montré d'influence de l'âge à l'instauration du traitement ni du délai entre la ménopause et son instauration, contrairement à sa durée : des effets positifs ont été constatés surtout dans des études de durée courte (>4 mois) alors que des effets négatifs ont été constatés dans les études longues et en cas de traitement estroprogestatif, surtout comportant de l'acétate de médroxyprogestérone.

Estroprogestatifs

- Etude contrôlée – 2011 (niveau de preuve 4)⁸⁷

Cette étude randomisée en double aveugle comprenant 3 groupes de faible effectif a comparé l'effet sur la cognition des associations estrogènes conjugués équinés + placebo (n=7), + médroxyprogestérone (n=9) + progestérone micronisée (n=8) administrées pendant 12 semaines chez des femmes ménopausées. Les domaines étudiés ont été l'humeur, la mémoire verbale, la mémoire de travail, l'habileté spatiale.

Il y a eu une diminution significative de la mémoire verbale dans le groupe CEE+MPA. Les patientes traitées par CEE+MP ont eu des résultats significativement meilleurs que les autres groupes concernant la mémoire de travail.

08.8 Fracture ostéoporotique

Estrogènes et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (E3N – France) - 2011⁸⁸ (niveau de preuve 2).

Cette analyse de la cohorte E3N a porté sur les femmes présentant une fracture ostéoporotique (fracture à basse énergie en dehors des fractures de côtes, doigts et face, et survenant après la ménopause). Les femmes ayant eu plusieurs fractures ont été comptabilisées pour un seul site selon la hiérarchie suivante : col du fémur, vertèbre, épaule, jambe, pied, cheville, poignet et bras. Une série d'analyses a été effectuée sur l'ensemble des fractures ostéoporotiques et une autre sur

85 Hogervorst E. *et al.* Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. Cochrane database of systematic review 2009, Issue 1

86 Hogervorst E *et al.* .Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analyse of treatments trials. *Maturitas.* 2010; 66: 56-71

87 Sherwin *et al.* Differential effects of estrogen and micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on cognition in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*;2011; 96: 399-403

88 Engel P. *et al.* Risk of osteoporotic fractures after discontinuation of menopausal hormone therapy: results from the E3N cohort. *Am.J.Epidemiol.* 2011; 174: 12-21

les fractures du poignet, vertébrales et col du fémur, considérées comme des fractures ostéoporotiques majeures.

Les participantes ont contribué au suivi depuis la date de leur inclusion ou de leur ménopause jusqu'à la survenue d'une fracture ostéoporotique, la date du questionnaire le plus récent ou du diagnostic d'un cancer quel qu'il soit.

Au total, 5 589 fractures survenues dans une population de 78 182 femmes totalisant un suivi de 808 525 années-femmes ont été incluses dans l'analyse ; parmi ces fractures, 2 235 étaient des fractures ostéoporotiques majeures.

Une diminution significative du risque de fracture ostéoporotique : HR=0,78 [0,73 ; 0,83] et de fracture ostéoporotique majeure : HR=0,70 [0,63 ; 0,77] a été observée chez les femmes en cours de traitement par rapport à celles n'ayant jamais été traitées. Il y avait une différence significative (p=0,03) du risque de fracture ostéoporotique en fonction de la voie d'administration chez les femmes en cours de traitement : HR=0,69 [0,63 ; 0,77] pour la voie orale et HR=0,78 [0,72 ; 0,83] pour la voie transdermique. Il n'a pas été trouvé de différence significative de risque en fonction de la voie d'administration pour les fractures ostéoporotiques majeures.

Chez les femmes ayant arrêté le traitement, la diminution du risque a persisté pendant les 5 ans suivant l'arrêt pour les fractures ostéoporotiques majeures : HR=0,85 [0,73 ; 0,99]. Il y avait une relation inverse entre le risque de fracture et la durée du traitement ; cette relation était significative pour les femmes en cours de traitement et pour les femmes l'ayant arrêté depuis 5 ans ou plus ; les femmes ayant utilisé le traitement pendant au moins 5 ans et l'ayant interrompu depuis 5 ans ou plus conservaient une diminution significative du risque de fracture ostéoporotique majeure comparativement aux femmes jamais traitées : HR=0,83 [0,69 ; 0,99].

Il n'y avait pas de différence significative du risque de fracture en fonction de la voie d'administration (orale ou transdermique) chez les femmes ayant arrêté le traitement.

Tibolone

Etude contrôlée versus placebo⁵³ (niveau de preuve 1)

Le but principal de cette étude était de montrer l'effet d'un traitement par tibolone (1,25 mg/jour, soit la moitié de la dose figurant dans l'AMM de la tibolone) sur la densité osseuse et le risque de fractures. Les femmes incluses étaient âgées de 60 à 85 ans et avaient un T score inférieur ou égal à -2,5 au niveau de la hanche ou des vertèbres lombaires ou inférieur ou égal à -2 en cas de preuve radiologique de fracture vertébrale. Au total, 4 538 femmes ont été incluses.

L'étude a été arrêtée au bout de 34 mois de traitement (durée médiane) en raison d'une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité.

A la fin du traitement il y avait une diminution significative du risque de fracture vertébrale (HR=0,55 [0,41 ; 0,74]) et non vertébrale (HR=0,74 [0,58 ; 0,93])

08.9 Qualité de vie – signes climatiques

Estrogènes seuls

- Etude contrôlée – sexualité - 2008⁸⁹ (niveau de preuve 2).

Cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'effet d'un patch délivrant 14 µg/j d'estradiol (n=208) à un placebo (n=209) pendant 2 ans avait pour critère secondaire l'évaluation de sur la fonction sexuelle de femmes ménopausées âgées en moyenne de 66,7 ans (60-80 ans). Le critère principal de l'étude, la densité osseuse a fait l'objet d'une publication antérieure.

L'évaluation finale a porté sur les patientes sexuellement actives soit 44% de la population incluse. Le seul critère pour lequel une différence significative entre groupes a été constatée (4,3 points, p<0,04) était la dyspareunie et sécheresse vaginale, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100 points.

89 Huang A *et al.* The effect of ultralow dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2008; 197:265e1-265.e7

Estroprogestatif

Etude contrôlée - qualité de vie – 2008¹³⁹ (niveau de preuve 2).

L'étude WISDOM avait pour but d'évaluer les risques et bénéfices du THM (estrogène conjugué équin associé à l'acétate de médroxyprogestérone) à long terme versus placebo. L'étude a été arrêtée prématurément en 2002 après une durée médiane de suivi de 1 an en raison de l'interruption de l'étude WHI. Un de ses buts était d'évaluer l'effet du traitement sur la qualité de vie des femmes ménopausées.

Les femmes incluses n'avaient pas nécessairement des troubles climateriques : seulement 30% des femmes dans le groupe traité et 29% dans le groupe placebo avaient des bouffées de chaleur à l'inclusion ; leur âge moyen était de 63,8 ans. Les données de 1191 femmes / 1856 dans le groupe traité et 1193 / 1857 dans le groupe placebo ont été analysées (après exclusion des décès, 6 dans le groupe traité, 2 dans le groupe placebo et des femmes suivies moins de 40 semaines) ; les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement ont été des saignements (32%) et des mastodynies (13%).

A 1 an de traitement, il y avait une différence significative entre groupes pour les symptômes vasomoteurs (9% versus 25%, $p < 0,001$), les sueurs nocturnes (14% versus 23%, $p < 0,001$), les douleurs musculaires ou articulaires (57% versus 63%, $p = 0,001$), l'insomnie (35% versus 41%, $p < 0,001$) et la sécheresse vaginale (14% versus 19%, $p < 0,001$).

Les mastodynies (16% versus 7%, $p < 0,001$) et leucorrhées (14% versus 5%, $p < 0,001$) étaient plus fréquentes dans le groupe traité.

L'évaluation de la qualité de vie était effectuée à l'aide d'une échelle visuelle analogique cotée de 0 à 100 évaluant l'état de santé global des patientes. Les résultats ont été significativement moins bons dans le groupe traité à 4 et 14 semaines. Il n'y a plus eu de différence entre groupes ensuite jusqu'à la fin de l'étude (3 évaluations).

Tibolone

- Revue systématique Cochrane (niveau de preuve 1)⁹⁰ - 2012

Cette revue systématique a comparé l'efficacité et la tolérance des traitements estroprogestatifs et de la tibolone dans le traitement des signes climateriques.

- o Le traitement estroprogestatif a été plus efficace que la tibolone à la dose de 2,5 mg /jour pour réduire symptômes vasomoteurs (2 études) : OR= 4,16 [1,50 ; 11,58].
- o Les métrorragies ont été moins importantes sous tibolone à la dose de 2,5 mg/j que sous traitement estroprogestatif (15 études, avec toutefois une hétérogénéité significative) : OR= 0,35 [0,26 ; 0,46],

08.10 Hyperplasie/cancer de l'endomètre

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (Italie)⁴² – 2008 (niveau de preuve 2)

Cette étude a trouvé une tendance significative à la diminution du risque avec l'augmentation de la durée du traitement.

- Etude de cohorte (Nurses' Health Study – USA)⁹¹ – 2010 (niveau de preuve 2)

Seuls les cas d'adénocarcinomes endométrioïdes invasifs de type 1 confirmés sur dossier médical (88% du nombre total de cas) ont été inclus dans cette analyse. Pour une durée moyenne de suivi de 19,3 ans, 778 cas ont été identifiés, dont 658 chez des femmes ménopausées. L'analyse a été ajustée sur l'âge, la parité, l'âge à la première et à la dernière naissance, la durée de prise d'un contraceptif oral, l'IMC, la consommation de tabac, le diabète, les antécédents familiaux de cancer de l'endomètre, l'âge de la ménopause et des premières règles.

90 Formoso G *et al.* Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women (review). *Cochrane database of systematic reviews 2012, Issue 2*

91 Karageorgi S. *et al.* Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976 – 2004. *Int J. Cancer.* 2010; 126: 208-16

Par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, le risque était significativement augmenté chez les femmes utilisant ou ayant utilisé des estrogènes seuls : RR=2,78 [2,17 ; 3,57] ou des associations estroprogestatives : RR=1,33 [1,01 ; 1,75].

Parmi les associations estroprogestatives, le risque était significativement élevé en cas d'association séquentielle comprenant 1 à 8 jours de progestatif : RR=3,00 [1,43 ; 6,28]. Le risque n'était pas significativement élevé en cas d'association séquentielle contenant 9 à 18 jours de progestatif : RR=1,25 [0,76 ; 2,04]. ni en cas d'association continue : RR=1,34 [0,88 ; 2,04].

- Etude de cohorte (CTS - USA) - 2010⁹² (niveau de preuve 2).

Au total, 28 418 femmes ménopausées (en aménorrhée depuis au moins 6 mois, ou ovariectomisées ou âgées de 56 ans ou plus) participant à cette cohorte ont été incluses dans une analyse étudiant le risque de cancer de l'endomètre en cas d'obésité et sous THM estroprogestatif ou à base d'estrogènes seuls ; 395 d'entre elles ont eu un cancer de l'endomètre invasif de type 1. Les données ont été arrêtées au 31 décembre 2006 ; la durée de suivi a été calculée à partir de la date du questionnaire de départ jusqu'au diagnostic de cancer de l'endomètre, le décès, le départ permanent de Californie ou la date de gel des données. Le calcul des risques relatifs a été stratifié sur l'âge à l'inclusion et ajusté sur l'âge aux premières règles, la parité, l'âge à la première grossesse, l'utilisation de contraceptifs oraux et sa durée, l'activité physique, la taille, l'existence d'une hypertension et son interaction avec l'âge pendant le suivi ; pour les groupes recevant un THM, les risques relatifs ont été ajustés sur sa durée et son interaction avec l'âge.

Les femmes traitées ou ayant été traitées par estrogènes seuls avaient un risque plus élevé que celles n'ayant jamais été traitées : RR= 2,2 [1,7-2,9] ; les femmes traitées par estroprogestatifs avaient aussi un risque un peu plus élevé : RR= 1,4 [1,1-1,8].

L'obésité (IMC≥30 versus <25) était associée à une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre : RR= 1,9 [1,5-2,5] pour l'ensemble des femmes incluses. Cette augmentation du risque était plus prononcée chez les femmes n'ayant jamais eu de THM : RR= 3,5 [2,2-5,5]. Pour les traitements par estrogènes seuls, le risque relatif était augmenté pour les femmes en surpoids ou obèses (IMC≥25 versus <25) : RR= 1,6 [1,1-2,3]. Pour les traitements estroprogestatifs, le risque relatif n'était pas augmenté pour les femmes en surpoids ni pour les femmes obèses.

Les auteurs ont conclu que l'obésité était fortement associée au risque de cancer de l'endomètre chez les femmes n'ayant jamais utilisé de THM ; au contraire, l'obésité n'était pas associée à une augmentation de ce risque pour les femmes traitées par estroprogestatifs.

- Etude de cohorte - (EPIC - Europe) - 2010⁹³ (niveau de preuve 3).

Cette analyse avait pour but d'étudier le risque de cancer de l'endomètre sous différents types de THM.

Les cas de cancers de l'endomètre ont été identifiés selon les pays à l'aide de liens avec des registres de cancers ou à l'aide d'une association de méthodes comprenant des liens avec des systèmes d'assurance maladie, des registres de cancers ou de maladies, et un suivi actif des participantes.

Les participantes ont été recrutées entre 1992 et 2000 et les données ont été arrêtées entre décembre 2003 et novembre 2006 selon les centres. Le diagnostic de cancer de l'endomètre était fondé sur un compte rendu histologique, un examen clinique, une déclaration des patientes ou un rapport d'autopsie selon les cas.

L'analyse a été stratifiée sur le centre et l'âge et ajustée sur l'IMC, la parité, l'âge à la ménopause et l'utilisation de contraceptifs oraux.

Parmi les 115 474 femmes incluses, 601 ont eu un cancer de l'endomètre pendant le suivi qui a duré en moyenne 9 ans.

Les femmes en cours de traitement par estrogènes seuls avaient un risque plus élevé que celles n'ayant jamais utilisé de THM : RR= 2,52 [1,77-3,57] ; ce risque augmentait significativement (p de

92 Canchola A.J. *et al.* Body size and the risk of endometrial cancer by hormone therapy use in postmenopausal women in the California teachers study cohort. *Cancer causes control*/ 2010 ;21: 1407-16

93 Allen N. *et al.* menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 1394-1403

tendance = 0.02) avec la durée d'utilisation : RR= 1,84 [0,88-3,83] pour un traitement < 2 ans, RR= 2,59 [1,32-5,07] pour un traitement ≥ 2 ans.

L'utilisation en cours d'un traitement estroprogestatif était associée à un risque plus élevé que l'absence de traitement : RR= 1,41 [1,08-1,83] ; l'utilisation d'un traitement séquentiel était associée à une augmentation du risque : RR= 1,52 [1,00-2,29], alors que l'utilisation d'un traitement continu était associée à une diminution du risque : RR= 0,24 [0,08-0,77], avec une différence significative entre les deux groupes ; toutefois ce résultat ne reposait que sur 3 cas. Les traitements contenant de la progestérone micronisée étaient associées avec une augmentation significative du risque : RR= 2,42 [1,53-3,83] alors que les traitements contenant un dérivé de la progestérone : RR= 1,23 [0,84-1,79] ou de la testostérone RR= 1,09 [0,74-1,61] ; n'étaient pas associés à une augmentation significative du risque, avec une différence significative entre les groupes.

- Revue Cochrane – 2009⁹⁴ (niveau de preuve 1).

L'objectif de cette revue sur données publiées était d'évaluer l'effet de différents types de traitements hormonaux de la ménopause sur le risque d'hyperplasie et /ou de cancer, diagnostiqués par biopsie de l'endomètre. Les études incluses étaient randomisées versus placebo ou comparaient différents traitements entre eux, avec une durée d'au minimum 1 an.

Les auteurs ont conclu qu'un traitement par estrogènes seuls augmentait le risque d'hyperplasie de l'endomètre quelle que soit la dose et la durée du traitement entre 1 et 3 ans. Pour les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie de l'endomètre avec un traitement combiné continu comprenant un estrogène à faible dose et une dose minimum de 1 mg d'acétate de noréthisterone ou 1,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone n'était pas significativement différent du risque sous placebo.

- Méta-analyse - 2010⁹⁵ (niveau de preuve 3).

Cette méta-analyse de données publiées avait pour but d'évaluer le risque de cancer de l'endomètre en fonction de l'IMC et de rechercher une influence du THM sur cette relation.

L'étude de la relation entre cancer de l'endomètre et IMC a inclus une étude cas-contrôle nichée et 24 études de cohortes. Cette analyse, stratifiée sur les principales zones géographiques (Amérique du nord, Europe et Australie, asie-pacifique et populations multiethniques), avec toutefois une hétérogénéité pour l'ensemble des études et entre les groupes, a conclu à un risque relatif global de 1,60 [1,52 ; 1,68] par augmentation de l'IMC de 5 kg/m².

L'analyse stratifiée sur l'utilisation (présente ou passée) d'un THM ou l'absence d'utilisation a inclus 4 études de cohorte. Le risque relatif était de 1,90 [1,57 ; 2,31] par augmentation de l'IMC de 5 kg/m² pour les femmes n'ayant jamais été traitées ; il était de 1,18 [1,06 ; 1,31] pour les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM quel qu'il soit, avec une interaction significative entre l'IMC et la prise de THM.

Estroprogestatifs

- Etude de cohorte (Finlande) – 2009⁹⁶ (niveau de preuve 3)

Cette étude a recensé toutes les femmes finlandaises âgées de plus de 50 ans ayant utilisé un traitement estroprogestatif pendant plus de 6 mois entre 1994 et 2006. Elles ont été recensées à partir du registre national des remboursements. Le seul estrogène utilisé en Finlande est l'estradiol, administré par voie orale ou transdermique. Le traitement pouvait être séquentiel (progestatif administré 10 à 14 jours par mois), en cycle long (progestatif administré 10 à 14 jours tous les 3 mois) ou combiné (progestatif et estradiol administrés ensemble). Les femmes utilisant de la tibolone ou un stérilet au lévonorgestrel ont été exclues de l'étude. Au total, 224 015 femmes ont été incluses dans l'analyse pour un suivi total de 1,6 millions d'années-femmes et 1 364 cas de

94 Furness S *et al.* Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane database of Systematic reviews 2009, Issue 2.

95 Crosbie E. J. *et al.* Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk : a meta-analysis. Cancer epidemiol biomarkers prev 2010; 19: 3119-30

96 Jaakkola S *et al.* Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. Obstet gynecol. 2009; 114: 1197-203

cancers de l'endomètre invasifs de type 1 (adénocarcinomes endométrioïdes) ont été identifiés à partir du registre finlandais des cancers.

Le nombre attendu de cancers de l'endomètre dans la population de l'étude a été calculé à partir de l'incidence observée des cancers de l'endomètre dans la population générale, par tranches de 5 ans d'âge, pendant la même période d'observation. Le rapport d'incidence standardisé (RIS) a été calculé en divisant le nombre de cancers observé par le nombre attendu.

Pour les traitements séquentiels, le risque était significativement augmenté à partir de 5 ans d'utilisation : RIS = 1,69 [1,43 ; 1,96] pour 5 ans ou plus, RIS = 2,56 [1,28 ; 4,58] pour 10 ans ou plus. Il en était de même pour les traitements en cycle longs : RIS = 3,76 [2,90 ; 4,79] pour 5 ans ou plus, RIS = 6,64 [1,81 ; 16,99] pour 10 ans ou plus. Pour les traitements séquentiels, il n'y avait pas de différence significative du risque en fonction de la nature du progestatif utilisé (noréthistérone, médroxyprogestérone, dydrogestérone).

Pour les traitements continus, le risque était significativement diminué à partir de 3 ans de traitement : RIS = 0,24 [0,06 ; 0,60] pour 3 à 5 ans, RIS = 0,36 [0,19 ; 0,62] pour 5 ans ou plus. Pour les traitements d'une durée de 10 ans ou plus, la diminution du risque n'était pas significative.

- Etude cas-témoins (Finlande) - 2011⁹⁷ (niveau de preuve 3).

Cette étude a recensé, à partir du registre finlandais des cancers, les femmes âgées de 50 à 80 ans ayant un cancer de l'endomètre diagnostiqué entre 1995 et 2007 (n=7 261). Pour chaque cas, 3 contrôles de même âge (± 1 mois) (19 490 en tout) et n'ayant pas de cancer de l'endomètre au moment du diagnostic du cas et n'ayant pas eu d'hystérectomies d'après le registre des patients hospitalisés, ont été sélectionnés au hasard dans le registre de la population finlandaise qui a aussi fourni des informations sur les dates de leurs accouchements à partir d'octobre 1953. L'utilisation d'un THM a été établie à partir du registre national des remboursements médicaux qui les a enregistrés à partir de 1994. Le seul estrogène utilisé en Finlande est l'estradiol.

Les traitements estroprogestatifs ont été classés en séquentiels (séquence progestative de 10 à 14 jours tous les mois), cycles longs (séquence progestative de 10 à 14 jours tous les 3 mois) ou continus (progestatif administré tous les jours ou stérilet au lévonorgestrel). Les traitements oraux et transdermiques ont été groupés. Le type de traitement utilisé pendant >50% de la durée totale d'exposition a déterminé le groupe de traitement dans lequel était comptabilisée la patiente. Une utilisation du THM inférieure à 6 mois était considérée comme une non-utilisation. L'analyse statistique a été ajustée sur l'âge au premier et dernier accouchement et sur la parité, mais pas sur le statut ménopausique ni l'IMC.

L'utilisation pendant < 5 ans d'un traitement estroprogestatif était associée à une diminution significative du risque de cancer de l'endomètre pour les traitements séquentiel (OR=0,67 [0,52 ; 0,86]), continus (OR=0,45 [0,27 ; 0,73]) et ceux comportant un stérilet au lévonorgestrel (OR=0,39 [0,17 ; 0,88]).

Pour les durées de traitement comprises entre 5 et 10 ans, le risque était significativement diminué avec les traitements continus (OR=0,57 [0,37 ; 0,88]) et ceux comportant un stérilet au lévonorgestrel (OR=0,16 [0,37 ; 0,68]) ; il était significativement augmenté pour les traitements à cycles longs (OR=1,63 [1,12 ; 2,38]).

Pour les durées de traitement supérieures à 10 ans, le risque était significativement augmenté pour les traitements séquentiels (OR=1,38 [1,15 ; 1,66]) et à cycles longs (OR=2,95 [2,40 ; 3,62]).

L'analyse du risque en fonction de la nature du progestatif a été effectuée chez les femmes dont la nature de la totalité du traitement était connue (nées entre 1944 et 1957). Elle a montré des résultats similaires quel que soit le progestatif utilisé (acétate de noréthistérone, de médroxyprogestérone, dydrogestérone ou autre progestatif).

97 Jaakkola S. et al. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer*. 2011; 128: 1644-51

Tibolone

- Etude randomisée versus placebo (niveau de preuve 2)⁹⁸.

Le but de cette étude était de contrôler la tolérance endométriale de la tibolone administrée pendant 3 ans. Le critère principal de jugement était l'épaisseur de l'endomètre. Au total, 3519 femmes âgées de 60 à 85 ans ont été incluses.

Quatre cancers ont été diagnostiqués dans le groupe tibolone, aucun dans le groupe placebo. Deux cas d'hyperplasie dont une atypique ont été diagnostiqués dans le groupe tibolone, un cas d'hyperplasie atypique complexe dans le groupe placebo.

- Etude de cohorte - (EPIC - Europe) - 2010⁹³ (niveau de preuve 3).

Les utilisatrices de tibolone avaient une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre : RR= 2,96 [1,67-5,26]. Le nombre de cas ne permettait pas d'étudier une éventuelle influence de la durée du traitement.

- Etude cas-témoins (Finlande) - 2011⁹⁷ (niveau de preuve 3).

Les utilisatrices de tibolone n'avaient pas d'augmentation significative du risque.

08.11 Cancer de l'ovaire

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (Danemark) – 2009⁹⁹ (niveau de preuve 2)

Une cohorte prospective débutée en 1995 (Danish Sex Hormone Register Study) inclut toutes les femmes danoises âgées de 15 à 79 ans.

La présente étude a inclus les femmes de cette cohorte âgées de 50 à 79 ans entre 1995 et 2005. L'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause et la survenue de cancers de l'ovaire ont été identifiés par des liens avec d'autres registres nationaux. Les facteurs d'ajustement ne comprenaient pas la prise de contraception orale.

Pour une durée moyenne de suivi de 8 ans (7,3 millions d'années-femmes), 3068 cancers ovariens incidents ont été détectés, dont 2681 cancers épithéliaux. Par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé de traitement hormonal substitutif de la ménopause, le risque chez les femmes traitées était de 1,38 [1,26 ; 1,51]. Il diminuait après arrêt du traitement en fonction de la durée de l'interruption : 1,22 [1,02 ; 1,46] de 1 à 2 ans, 0,98 [0,75 ; 1,18] de > 2 à 4 ans, 0,72 [0,5 ; 1,05] de > 4 à 6 ans et 0,63 [0,41 ; 0,96] pour > 6 ans.

L'étude n'a pas montré de différence significative entre les traitements estrogéniques seuls et estroprogestatif, entre les traitements estroprogestatifs cycliques et combinés continus, entre les différents progestatifs (acétate de noréthistérone, acétate de médroxyprogestérone, levonorgestrel et acétate de cyprotérone), entre les voies d'administration orale et transdermique ni d'influence de la durée du traitement.

- Etude de cohorte (Cancer Prevention Study II Nutrition cohort – USA) - 2010¹⁰⁰ (niveau de preuve 2)

La cohorte CPS II Nutrition a été initiée en 1992, et constituée en invitant à y participer les membres de la cohorte prospective de mortalité CPS II initiée en 1982 par l'American Cancer Society. âgés de 50 à 74 ans à cette date Les sujets ayant accepté ont rempli un autoquestionnaire, les suivants ont été envoyés tous les 2 ans jusqu'en 1997 avec à chaque fois un taux de réponse ≥ 89%. Les cancers incidents ont été identifiés à partir des questionnaires, ou sur certificats de décès et vérifiés sur dossier médical ou par lien avec des registres de cancers.

L'analyse a été ajustée sur le niveau d'éducation, l'origine (caucasienne/non caucasienne), l'âge des premières règles, la parité, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'existence d'une stérilisation

98 Ettinger B, Kennemans P, Johnson SR et al. Endometrial effects of tibolone in elderly osteoporotic women. *Obstet & gynecology*; 112: 653-659

99 Morch L.S *et al.* Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009; 302, 298-305

100 Hildebrand J.S. *et al.*: Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: associations differ by regimen. *Int J Cancer*; 2010; 127: 2928-35

tubaire ou de difficultés à être enceinte, l'IMC, la sédentarité, les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou du sein.

Au total, 297 cancers de l'ovaire ont été identifiés chez 54 436 femmes ménopausées en début d'étude ; le diagnostic histologique n'était pas connu pour 35 d'entre eux.

L'incidence des cancers de l'ovaire était significativement augmentée chez les utilisatrices en cours d'estrogènes seuls : RR= 2,07 [1,50 ; 2,85] ; le risque relatif augmentait de 25% pour chaque période de 5 ans d'utilisation : RR= 1,25 [1,15 ; 1,36] ; il était de 2,89 [1,71 ; 4,87] pour une utilisation en cours \geq 20 ans ; il n'était pas significativement augmenté chez les ex-utilisatrices d'estrogènes seuls.

Il n'a pas été observé d'augmentation significative de l'incidence chez les femmes utilisant ou ayant utilisé des estroprogestatifs, quelle que soit la durée du traitement.

Les analyses de sensibilité excluant les 35 cas d'histologie non connue ont donné des résultats similaires à ceux des analyses principales ; il en a été de même lorsque les cas ont été limités aux tumeurs séreuses.

Etude de cohorte (Italie)⁴² - 2008 (niveau de preuve 2)

Cette étude n'a pas montré de modification du risque sous THM

- Etude de cohorte (CTS – USA) - 2010¹⁰¹ (niveau de preuve 2).

Cette analyse de la cohorte CTS avait pour but de rechercher l'influence de l'obésité et du THM sur le risque de cancer épithélial invasif de l'ovaire.

Au total, 277 cas de cancer de l'ovaire invasif épithélial ont été diagnostiqués de 1995 à 2007, pour un suivi médian de 12.1 ans chez 56 091 femmes âgées de 45 à 84 ans, non ovariectomisées et n'ayant pas d'antécédent de cancer de l'ovaire, Le modèle de Cox a été stratifié sur l'âge à l'inclusion et ajusté sur l'origine ethnique, l'utilisation de contraceptifs oraux et leur durée, la parité, la consommation de vin précédant l'inclusion, l'activité physique et son intensité dans les 3 ans précédant l'inclusion, la taille et la consommation de tabac à l'inclusion, l'existence d'une stérilisation tubaire. Les analyses recherchant un lien entre cancer et obésité ont testé plusieurs critères : IMC, rapport tour de taille / tour de hanches, prise de poids depuis l'âge de 18 ans et rapport tour de taille / taille (hauteur).

Par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de traitement hormonal, le risque de cancer de l'ovaire était significativement augmenté chez les femmes ayant utilisé le traitement hormonal > 5 ans : RR= 1,6 [1,2 ; 2,2], il ne l'était pas chez les femmes l'ayant utilisé \leq 5 ans : RR= 1,0 [0,75 ; 1,4].

L'analyse incluant l'ensemble des femmes sélectionnées n'a pas montré de relation entre l'obésité (BMI \geq 30 versus < 25 Kg/m²) et le risque de cancer de l'ovaire. Par rapport aux femmes d'IMC<25 n'ayant jamais été traitées, le risque était augmenté pour les femmes non obèses traitées à long terme : RR= 1,8 [1,2 ; 2,6] en cas d'IMC <25 et RR= 1,7 [1,1 ; 2,8] en cas d'IMC compris entre 25 et 29 ; le risque n'était pas significativement augmenté chez les femmes obèses.

- Etude de cohorte (EPIC - Europe) - 2011¹⁰² (niveau de preuve 3).

Cette analyse de la cohorte EPIC a inclus 126 920 femmes parmi lesquelles ont été diagnostiqués 424 cancers épithéliaux invasifs de l'ovaire pour un suivi de 1 142 898 années femmes. Les informations sur le THM ont été collectées sur les questionnaires d'inclusion dans la cohorte. L'analyse a été stratifiée sur le centre de recrutement et la classe d'âge à l'inclusion et ajusté sur l'IMC, la consommation de tabac, l'existence d'un antécédent d'ovariectomie unilatérale, d'hystérectomie, l'âge aux premières règles, le nombre de grossesses à terme, la durée d'utilisation d'une contraception orale.

Le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées (tous traitements confondus) au moment de leur inclusion était significativement élevé : HR=1,29 [1,01 ; 1,65] par rapport aux femmes non traitées, ainsi que chez les femmes traitées par estrogènes seuls : HR=1,63 [1,08 ; 2,47]. Le risque

101 Canchola A. *et al.* Body size and the risk of ovarian cancer by hormone therapy use in the California Teachers Study cohort. *Cancer causes control.* 2010 ; 21: 2241-48.

102 Tsilidis K.K. *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1075-84

n'était pas significativement augmenté pour les femmes traitées par estroprogestatifs et pour celles ayant arrêté le traitement. Il n'y avait toutefois pas d'hétérogénéité significative entre ces différents risques ; il n'y avait pas non plus d'hétérogénéité des risques pour les différents types d'estrogènes, leur voie d'administration ou les différents progestatifs, avec cependant peu de cas pour la plupart de ces traitements. Pour les traitements passés ou en cours, le risque par rapport aux femmes non traitées était significativement plus élevé pour les femmes traitées pendant 5 ans ou plus HR=1,45 [1,08 ; 1,94] que pour celles traitées moins de 5 ans ($p < 0,04$).

- Etude de cohorte (NIH-AARP Diet and Health study- USA) – 2011 (niveau de preuve 3)¹⁰³

Cette cohorte prospective initiée en 1995-1996 concerne les membres de l'association américaine des retraités résidant dans 6 états disposant de registres de cancers. Les participantes avaient répondu à un questionnaire initial concernant l'utilisation d'un THM.

Cette analyse qui a porté sur 169 119 femmes pour un suivi total de 1 657 966 années-femmes a étudié les facteurs de risque de cancer de l'ovaire en fonction du type histologique. Les cas de cancers incidents ont été identifiés à partir de registres de cancers. Au total, 849 cas ont été identifiés et classés selon le type histologique en séreux, endométrioïdes, mucineux, à cellules claires et autres cancers épithéliaux.

Pour les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM à l'inclusion par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé, le risque de cancer quel que soit le type histologique était significativement augmenté RR=1,33 [1,16 ; 1,53]. En fonction du type histologique, il était significativement augmenté pour les cancers séreux : RR=1,50 [1,24 ; 1,81] et significativement diminué pour les cancers mucineux : RR=0,37 [0,18 ; 0,80].

- Etude cas-cohorte (Prospective Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer - Pays Bas) - 2010¹⁰⁴ (niveau de preuve 3).

Cette cohorte a débuté en 1986 et a inclus un total de 62 573 femmes âgées de 55 à 69 ans, toutes présumées ménopausées.

L'analyse des données a été fondée sur une étude cas-cohorte : les cas de cancer de l'ovaire provenaient de l'ensemble de la cohorte, et le nombre de personnes-années à risque pour l'ensemble de la cohorte était estimé à partir d'une sous cohorte de femmes désignées au hasard à partir de la cohorte totale à l'inclusion.

Après exclusion des femmes ayant un cancer à l'inclusion, une ovariectomie et/ou des données incomplètes concernant les variables d'ajustement, 375 cas de cancers confirmés histologiquement et 2 331 membres de la sous cohorte ont été inclus dans l'analyse pour une période de suivi de 16,3 ans.

L'utilisation d'un THM, les dates de début et de fin de traitement ont été renseignées sur questionnaire.

L'analyse a été ajustée sur l'âge, la parité, et l'utilisation de contraceptifs oraux.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 70,4 ans.

Il n'y a pas eu d'augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant utilisé un THM par rapport à celles n'en ayant jamais utilisé : RR= 0,97 [0,69-1,37]. L'âge au début et à la fin du traitement (avant ou après 50 ans) ne modifiaient pas le risque.

- Méta-analyse - 2008¹⁰⁵ (niveau de preuve 3).

Cette méta-analyse de données publiées a inclus 27 études dont 19 études cas-témoins et 8 cohortes analysées séparément. En cas d'utilisation en cours ou passée de traitement hormonal de la ménopause, le risque relatif était de 1,24 [1,15 ; 1,34] pour les études de cohorte et l'odds ratio était de 1,19 [1,02 ; 1,40] pour les études cas-contrôles avec cependant une hétérogénéité significative entre les études. Quatre études de cohorte et 6 études cas-témoins ont distingué les traitements estrogéniques seuls des traitements estroprogestatifs. Le risque était plus élevé en cas

103 Yang H.P. et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int.J.Cancer*: 2011; 131 :938-948

104 Braem M. G. M. *et al.* Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 1181-89

105 Zhou B. *et al.* Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2008; 108: 641-51.

de traitement estrogénique : OR=1,51 [1,21 ; 1,88] pour les études de cohorte et OR= 1,19 [1,01 ; 1,40] pour les études cas-témoins qu'en cas de traitement estroprogestatif : OR=1,24 [1,00 ; 1,54] pour les études de cohorte et OR= 1,01 [0,83 ; 1,22] pour les études cas-témoins. Il n'a pas été précisé si la différence de risque entre les traitements était significative L'analyse de 6 études cas-témoins n'a pas mis en évidence de relation entre le risque et la durée du traitement.

- Méta-analyse - 2009¹⁰⁶ (niveau de preuve 3).

Cette méta-analyse de données publiées a regroupé 14 études donnant des informations sur les durées de traitement et leur nature (estrogènes seuls ou estroprogestatifs) dont 8 études cas-témoins, 5 cohortes (dont MWS et NIH-AARP Diet and health study) et l'étude contrôlée WHI comprenant un bras traité par estroprogestatifs. Elle a été faite sans stratification sur le type d'études. Ces études concernaient le risque de cancer épithélial de l'ovaire invasif, certaines incluaient aussi des cas de cancers épithéliaux border-line. Onze de ces études : 6 études cas-témoins et 5 cohortes étaient incluses dans la méta-analyse précédente³².

Pour 13 études concernant l'administration d'estrogènes seuls, l'odds ratio pour 5 ans de traitement était de 1,22 [1,18 ; 1,27] pour une utilisation passée ou en cours.

Pour 11 études concernant des traitements estroprogestatifs, l'odds ratio pour 5 ans de traitement était de 1,10 [1,04 ; 1,16] pour une utilisation passée ou en cours.

La différence entre les 2 odds ratio était significative ($p > 0,04$).

Les résultats étaient similaires en restreignant l'analyse aux cancers invasifs.

Cette étude n'a pas permis pas de différencier l'effet des traitements estroprogestatifs séquentiels et continus, passés ou en cours, ni un éventuel effet-dose.

Estroprogestatifs

- Etude de cohorte (Finlande) – 2013¹⁰⁷ (niveau de preuve 3)

Toutes les femmes finlandaises âgées de 50 ans ou plus ayant acheté un traitement estroprogestatif d'au moins 6 mois entre 1994 et 2006 ont été identifiées à partir du registre finlandais des remboursements médicaux. Les femmes ayant utilisé un dispositif intra-utérin ou de la tibolone ont été exclues.

Le seul estrogène utilisé en Finlande est l'estradiol administré par voie transdermique ou orale ; les progestatifs les plus utilisés étaient l'acétate de noréthistérone, de médroxyprogestérone et la dydrogestérone. Les traitements ont été administrés de façon combinée continue ou séquentielle (administration du progestatif pendant 10 à 14 jours tous les 1 à 3 mois de traitement estrogénique).

Au total, 224 015 femmes ont été incluses dans l'analyse. Parmi elles, 602 cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués. Les risques ont été évalués par le calcul des taux d'incidence standardisés (RIS).

Il y a eu une augmentation significative du risque pour les traitement ayant duré plus de 5 ans : RIS=1,21 [1,06 ; 1,37] l'augmentation du risque n'était plus significative pour les traitements ayant duré 10 ans ou plus.

Le risque était significativement augmenté en cas de traitement de plus de 5 ans comprenant de l'acétate de noréthistérone RIS=1,42 [1,11 ; 1,77], mais pas en cas d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone RIS=1,26 [0,94 ; 1,64] ni de dydrogestérone, avec toutefois peu de patientes dans ce groupe.

Tibolone

- Etude de cohorte (EPIC - Europe) - 2011¹⁰² (niveau de preuve 3).

L'utilisation de tibolone était associé à un risque plus que doublé, fondé toutefois sur seulement 8 cas exposés : RR=2,19 [1,06 ; 4,50].

106 Pearce C.L. *et al.* Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*. 2009; 115: 531-9

107 Koskela-Niska V *et al.* Ovarian cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy – a nationwide study. *Climacteric*. 2013; 16: 48-53

08.12 Cancer colorectal

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude WHI observationnelle et rappel des résultats des études interventionnelles – 2009¹⁰⁸ (niveau de preuve 2).

Dans l'étude WHI interventionnelle estroprogestatif versus placebo, le risque relatif pour le cancer colorectal invasif était de 0,56 [0,38-0,81], cependant les cancers dans le bras recevant un traitement estroprogestatif avaient été diagnostiqués à un stade plus avancé que dans le groupe placebo ; ces résultats étaient liés en fait à un risque plus faible pour les tumeurs localisées et sans envahissement ganglionnaire dans le groupe traité. Il n'a d'ailleurs pas été mis en évidence de différence de risque de mortalité par cancer colorectal entre les groupes pour une durée totale de suivi de 8 ans (phase de traitement + suivi post traitement). Dans l'étude WHI interventionnelle estrogènes seuls, le risque relatif pour le cancer colorectal invasif était de 1,12 [0,77-1,63] sans suggestion d'effet du traitement sur le diagnostic.

Les investigateurs des études WHI ont donc souhaité comparer les incidences et les caractéristiques des cancers colorectaux entre les études WHI interventionnelles et observationnelles.

Les femmes incluses dans l'étude observationnelle de la WHI étaient traitées par les mêmes doses (0,625 mg ECE ou 0,625 mg ECE + 2,5 mg MPA) que celle incluses dans les études interventionnelles ou ne prenaient aucun THM.

Au total, 10582 femmes traitées à l'inclusion et 10970 non utilisatrices hystérectomisées ont été incluses dans l'analyse estrogènes seuls ; 6756 femmes traitées à l'inclusion et 25328 non utilisatrices ont été incluses dans l'analyse estrogènes + progestatifs.

Les risques relatifs ont été 0,80 [0,53-1,20] pour l'analyse estrogènes seuls et 1,15 [0,74-1,79] pour l'analyse estroprogestative. Il n'a pas été mis en évidence de différence de risque pour les tumeurs localisées et sans envahissement ganglionnaire dans le groupe traité par estroprogestatifs.

Au total, cette analyse de l'étude observationnelle WHI n'a pas montré de modification du risque de cancer du côlon sous traitement estrogénique ou estroprogestatif au cours d'un suivi de 7 à 8 ans, et n'a pas permis de confirmer les résultats de l'étude interventionnelle.

- Etude de cohorte (BCDDP – USA) - 2009¹⁰⁹ (niveau de preuve 2).

Neuf cent soixante cas de cancer colorectal ont été identifiés, dont 461 ont été confirmé à partir de dossier médicaux parmi une cohorte de 56 733 femmes, pour une durée moyenne de suivi de 15,02 ans (extrêmes 1 mois-19,8 ans) et un âge moyen à l'inclusion de 55,7 ans.

L'ensemble des femmes utilisant ou ayant utilisé un traitement estrogénique seul avaient un risque significativement inférieur à celui des femmes n'ayant jamais été traitées : RR= 0,83 [0,70 ; 0,99] ; parmi elles les femmes en cours de traitement avaient un risque relatif de 0,75 [0,54 ; 1,05] ; les femmes ayant eu un traitement d'une durée ≥10 ans avaient un risque significativement inférieur à celles n'ayant jamais été traitées : RR= 0,74 [0,56 ; 0,96].

L'ensemble des femmes utilisant ou ayant utilisé un traitement estroprogestatif avaient un risque non significativement différent de celui des femmes n'ayant jamais été traitées : RR= 0,78 [0,60 ; 1,02]. Les femmes sous traitement séquentiel (utilisation d'un progestatif <15j/mois) avaient un risque significativement inférieur à celles n'ayant jamais été traitées : RR= 0,64 [0,43 ; 0,95], contrairement à celles sous traitement continu : RR= 0,75 [0,46 ; 1,21].

- Etude de cohorte (CPS II – USA) - 2009¹¹⁰ (niveau de preuve 2).

108 Prentice R.L. et al. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Womens's health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 1531-37

109 Johnson J. et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 ; 18: 196-203

110 Hildebrandt J. et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency and duration in Cancer Prevention Study II; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009. 18: 2835-41

Cette analyse de la cohorte CPS II a inclus 67 412 femmes ménopausées, dont 776 ont eu un cancer colorectal pendant un suivi de 13,2 ans, de 1992 à juin 2005. Les cancers ont été identifiés sur questionnaires, et vérifiés sur dossiers médicaux, liens avec des registres de cancers ou sur certificats de décès.

Les informations sur l'utilisation d'hormones ont été recueillies à l'inclusion et sur les questionnaires de suivi. L'analyse a été ajustée sur l'âge en 1992, l'IMC, la consommation de tabac, le niveau d'instruction, l'origine ethnique, l'activité physique, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'utilisation de multivitamines, les antécédents familiaux de cancer colorectal, le type de ménopause, la consommation de viande, les antécédents d'endoscopie colorectale.

Les femmes en cours d'utilisation d'un THM à base d'estrogènes seuls avaient un risque de cancer du côlon inférieur à celui des femmes n'ayant jamais été traitées : RR= 0,76 [0,59 ; 0,97]. La durée du traitement était inversement et significativement liée ($p=0,001$) au risque : celui-ci n'était pas diminué pour une durée <5 ans ; il était de 0,55 [0,36 ; 0,86] pour une durée d'utilisation ≥ 20 ans. Le risque n'était pas modifié pour les femmes ayant interrompu un traitement par estrogènes seuls.

Les femmes ayant un traitement estroprogestatif en cours ou interrompu, n'avaient pas un risque significativement différent de celui des femmes n'ayant jamais été traitées.

- Etude de cohorte (CTS – USA) - 2010¹¹¹

Cette analyse de la cohorte CTS a inclus 56 864 femmes dont 442 ont eu un cancer du côlon invasif (identifié à partir du registre des cancers de Californie) pendant le suivi. L'analyse a été ajustée sur l'origine ethnique, l'IMC, l'activité physique et stratifiée sur l'âge à l'inclusion. Les femmes utilisant un THM au moment de l'inclusion avaient un risque significativement diminué par rapport à celles n'en ayant jamais utilisé : RR=0,64 [0,51 ; 0,80] le risque ne différait pas en fonction de la nature du traitement (estrogénique ou estroprogestatif). Le risque était d'autant plus bas que la durée du traitement était plus longue : RR=0,76 [0,54 ; 1,08] pour les traitements < 5 ans et RR=0,49 [0,35 ; 0,68] pour les traitements ayant duré de 5 à 15 ans. Cette tendance à la diminution du risque ne persistait pas au-delà de 15 ans.

- Etude de cohorte (EPIC - Europe) - 2011¹¹² (niveau de preuve 3).

Cette analyse de la cohorte EPIC concernant le risque de cancer du côlon a inclus 136 275 femmes dont 1 186 ont eu un cancer colorectal (839 cancers du côlon et 347 cancers du rectum), pour une durée moyenne de suivi de 9 ans. L'analyse a été stratifiée sur le centre et l'âge et ajustée sur l'IMC, la consommation de tabac, l'existence d'un diabète, l'activité physique et la consommation d'alcool. Le risque de cancer colorectal n'était pas statistiquement différent en cas de THM estrogénique : RR=1,02 [0,79 ; 1,31] ou estroprogestatif : RR=0,94 [0,77 ; 1,14] ni selon le type de traitement (estradiol, estrogène conjugué équivalent, voie orale ou transdermique, progestatif dérivé de la progestérone ou de la testostérone, progestérone micronisée, durée, utilisation passée ou récente). Cependant, bien que la différence de risque entre les groupes de progestatifs n'ait pas été significative ($p=0,08$), la combinaison d'estrogènes et de dérivés de la testostérone était associée à une diminution de risque de cancer colorectal HR = 0.47 (0.27-0.81).

- Etude de cohorte (Canada) - 2008¹¹³ (niveau de preuve 3).

Cette étude a été effectuée à partir des données recueillies au cours d'une étude randomisée concernant le dépistage du cancer du sein (Canadian National Breast Screening Study) qui a inclus 89 835 femmes âgées de 40 à 59 ans entre 1980 et 1985 jusqu'en 1998-2000. Des informations concernant notamment l'utilisation d'un THM ont été recueillies à leur inclusion au moyen d'un autoquestionnaire.

Les cas incidents de cancer colorectal ont été vérifiés en lien avec la base de données canadienne des cancers et la base de données nationale des décès. Pour un suivi moyen de 16,4 ans soit

111 Delellis Henderson K *et al.* Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer. The California Teachers Study. *Am J Epidemiol.* 2012; 171: 415-25

112 Tsilidis C.K. *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Int.J.Cancer.* 2011; 128: 1881-9

113 Kabat G.C. *et al.* Oral contraceptive use, hormone replacement therapy, reproductive history and risk of colorectal cancer in women. *Int J Cancer.* 2008;122: 643-46

786 588 personnes années, 1 142 cas incidents de cancers colorectaux ont été identifiés. Les analyses ont été ajustées sur l'âge, l'IMC, le statut ménopausique (pré, péri, post ménopause), la durée d'utilisation de tabac et le niveau d'instruction, et dans une deuxième analyse, sur des données alimentaires supplémentaires dont la quantité d'énergie totale, d'alcool et sur l'activité physique.

Il n'a pas été mis en évidence de modification du risque de cancer colorectal, colique, colique proximal, distal et rectal en fonction de l'utilisation d'un THM ni de sa durée.

- Etude de cohorte (Italie)⁴² - 2008(niveau de preuve 2)

Le risque de cancer colorectal était significativement diminué chez les femmes ayant été traitées au moins 25 mois : RR : 0,78 [0,68 ; 0,92]. Il existait une tendance significative à la diminution du risque avec l'allongement de la durée du traitement, sans différence de risque entre les traitements comprenant un estrogène administré par voie orale ou transdermique.

- Etude cas-témoins (Israël) – 2009¹¹⁴ (niveau de preuve 3).

Cette étude a inclus des femmes de plus de 45 ans atteintes de cancer colorectal entre 1998 et 2006 et des témoins affiliées au même système d'assurance santé, appariées sur l'âge, et le lieu de résidence. L'utilisation du THM a été déterminée rétrospectivement à partir de questionnaires ; moins de 10% des femmes l'utilisaient ou l'avaient utilisé. Les traitements étudiés étaient des estrogènes administrés par voie orale ou transdermique associés ou non à des progestatifs. Les femmes étaient considérées ménopausées si elles l'avaient déclaré sur questionnaire ou si elles étaient âgées de plus de 55 ans.

Dans une analyse incluant 1014 patientes et 1142 témoins ménopausées, le risque de cancer colorectal était significativement plus bas chez les femmes ayant déclaré avoir utilisé un THM que chez les non utilisatrices : OR= 0,67 [0,51 ; 0,89], après ajustement sur l'utilisation d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de statines, la consommation de légumes et l'activité sportive il était de : OR= 0,37 [0,22 ; 0,62]. Le risque était significativement diminué en cas de traitement estroprogestatif : OR= 0,71 [0,50 ; 0,99] et de traitement par voie orale OR= 0,68 [0,52 ; 0,90] mais pas en cas de traitement estrogénique seul ni de traitement par voie transdermique (avec toutefois peu de cas dans ce groupe).

- Méta-analyse - 2012¹¹⁵ (niveau de preuve 3).

Cette méta-analyse de données publiées avait pour but d'évaluer le risque de cancer colorectal sous traitement estrogénique seul et estroprogestatif chez des femmes en péri ou post ménopause. Vingt études ont été incluses : 4 études randomisées, 8 études de cohorte (dont ¹⁰⁹ et ¹¹⁰) et 8 études cas-témoins. Quatorze études concernaient des traitements par estrogènes seuls, 17 concernaient des traitements estroprogestatifs.

L'utilisation en cours ou passée d'un traitement estrogénique seul était associée à une diminution significative du risque : RR= 0,79 [0,69 ; 0,91]. Cependant l'utilisation en cours était seule associée à une diminution significative du risque : RR= 0,70 [0,57 ; 0,85], contrairement à l'utilisation passée : RR= 0,86 [0,67 ; 1,11] ; ces risques étaient significativement différents ($p < 0,0001$). D'autre part, il existait une hétérogénéité significative entre les différents types d'études, l'analyse des études cas-témoins concluant seule à un risque significativement diminué ($p < 0,001$).

L'utilisation en cours ou passée d'un traitement estroprogestatif était associée à une diminution significative du risque en analyse globale : RR= 0,74 [0,68 ; 0,81] et en analyse par type d'étude. Le risque n'était pas significativement différent en cas d'utilisation en cours ou passée d'un tel traitement.

Le risque n'était pas significativement différent entre les deux types de traitement en cas d'utilisation en cours ; l'utilisation passée d'un traitement estroprogestatif était associée à un risque de cancer colorectal significativement plus bas que l'utilisation passée d'un traitement estrogénique.

114 Rennert G. *et al.* Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2009; 27, 4542-47

115 Lin K.J. The effect of estrogen versus combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2012; 130: 419-30

Tibolone

- Etude contrôlée versus placebo⁵³ - 2008 (niveau de preuve 2)

Le but de cette étude était de montrer l'effet d'un traitement par tibolone sur la densité osseuse et le risque de fractures. Au total, 4538 femmes âgées de 60 à 85 ans ont été incluses.

Il y avait une diminution du risque de cancer du côlon dans le groupe traité : HR= 0,31 [0,10 ; 0,96].

L'étude a été arrêtée au bout de 34 mois de traitement (durée médiane) en raison d'une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité.

08.13 Autres cancers

8.13.1 Cancer du poumon

Estrogènes seuls

- Analyse post-hoc de l'étude WHI (estrogènes seuls) – 2010¹¹⁶ (niveau de preuve 2).

Après une durée moyenne de 7,1 ± 1,6 ans de traitement par estrogènes seuls et 7,9 ± 1,8 ans de suivi, il n'a pas été montré d'augmentation significative de l'incidence des cancers du poumon sous traitement par rapport au placebo : RR=1,17 [0,81 ; 1,63].

Le nombre de cancers non à petites cellules a été comparable dans les 2 groupes. L'incidence des décès n'a pas non plus été différente dans les 2 groupes : RR=1,07 [0,66 ; 1,72].

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (CPS II – USA) - 2008¹¹⁷ (niveau de preuve 2).

Les cancers du poumon ont été signalés par les patients sur questionnaires et vérifiés sur dossiers médicaux ou identifiés par liaison avec des registres de cancers ou de l'index national des décès.

L'analyse a été stratifiée sur l'âge à l'inclusion et ajustée sur le niveau d'éducation, la consommation de cigarettes, le tabagisme passif, l'IMC, l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'activité physique, la consommation de fruits et de β-carotène.

Au total, 72 772 femmes ont été incluses dans cette analyse et 659 cas de cancers primitifs du poumon ont été diagnostiqués entre 1992 et juin 2003.

Comparativement aux femmes n'ayant jamais été traitées, les femmes en cours de traitement avaient une diminution du risque de cancer du poumon : RR=0,76 [0,62 ; 0,92]. Il était de 0,76 [0,60 ; 0,94] pour les femmes traitées par estrogènes seuls et de 0,76 [0,57 ; 1,01] pour les femmes traitées par estroprogestatifs. Il n'y avait pas de variation avec la durée de prise de THM. Le risque était diminué de façon identique quel que soit le statut tabagique. Le risque n'était pas différent pour les femmes ayant arrêté le THM et celles n'ayant jamais été traitées.

- Etude de cohorte (Italie)⁴² - 2008 (niveau de preuve 2)

Cette étude n'a pas montré de modification du risque sous THM.

- Etude de cohorte (Rancho Bernardo – USA) - 2009¹¹⁸ (niveau de preuve 4).

Cette cohorte a été constituée entre 1972 et 1974 à partir de la population de Rancho Bernardo, Californie ; les participants ont eu des examens annuels de suivi. Cette analyse a été fondée sur 2 861 femmes âgées de 31 à 79 ans à leur inclusion, pour lesquelles des données de suivi ont été disponibles. Le diagnostic de cancer du poumon a été renseigné par les patients eux-mêmes ou sur certificat de décès et confirmé par le California Cancer Registry après 1988 ; les femmes ayant un antécédent de cancer du poumon ou du sein ont été exclues afin d'éviter la comptabilisation de

116 Chlebowski RT, *et al.* Lung cancer among post menopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. J. Natl. Cancer Instit. 2010; 102:1413-21

117 Rodriguez C. *et al.* Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008; 17: 655-660

118 Smith J. *et al.* Hormone use and lung cancer incidence: the Rancho Bernardo cohort study. Menopause. 2009; 16: 1044-48

métastases. L'information sur la prise d'hormones n'a été collectée qu'à la visite d'inclusion, sans distinguer entre les hormones contraceptives et les traitements de la ménopause. Les données d'inclusion ne précisaient pas si les participantes étaient ménopausées ou non. En approximation de l'âge de la ménopause, elles ont été stratifiées par âge (< ou >55 ans), en postulant que les hormones utilisées étaient un THM après la ménopause et une pilule contraceptive avant.

L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'IMC, le niveau d'instruction, et la consommation de cigarettes.

La durée de suivi a été de 22,4 ans en moyenne, pendant lequel ont été recensés 87 cas de cancer du poumon incidents.

Il n'a pas été montré d'association entre l'utilisation d'hormones à l'inclusion et le risque de cancer du poumon ultérieur: RR=1,13 [0,73 ; 1,73].

- Etude de cohorte (USA) – 2010¹¹⁹ (niveau de preuve 3).

Entre fin 2000 et fin 2002, des questionnaires ont été envoyés à 168 953 femmes âgées de 50 à 76 ans habitant dans la région dépendant du registre Seattle-Puget Sound Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Leurs noms avaient été obtenus auprès d'une société de publipostage.

Les diagnostics de cancers du poumon ont été obtenus du SEER entre l'inclusion et le 31 décembre 2007.

Les données sur le THM ont été obtenues par questionnaire ; les informations concernant l'utilisation à long terme du THM étaient rétrospectives. Le groupe de référence était constitué des femmes n'ayant jamais utilisé de THM. Les femmes ayant un cancer du poumon connu, qui n'étaient pas en péri-ménopause ni ménopausées ou pour lesquelles aucune information concernant le THM n'était disponible ont été exclues.

Les risques relatifs ont été ajustés sur l'âge, la durée de consommation de tabac et le nombre de paquets /an, les antécédents personnels de cancer, familiaux de cancer du poumon, de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'IMC, l'âge à la ménopause, l'existence d'une hystérectomie et l'ethnie.

Au total, 24,4% des femmes ont répondu au questionnaire ; 36 588 femmes ont été incluses dans la cohorte, suivies pendant une durée moyenne de 5,9 ± 1,2 ans.

Globalement, l'utilisation de THM n'a pas été associée à une augmentation du risque de cancer du poumon, que ce soit pour une utilisation en cours (HR = 1.23 (CI 95% 0.92-1,66) ou passée (HR= 1.18 (CI 95% 0.86-1.63).

L'utilisation exclusive d'estrogènes n'a pas été associée à une augmentation du risque : RR=1,04 [0,73 ; 1,48]. Celui-ci ne variait pas significativement avec la durée d'utilisation (< ou ≥ 10 ans).

L'utilisation exclusive d'un traitement estroprogestatif a été associée à un risque significativement plus élevé que celui des non utilisatrices : RR=1,47 [1,06 ; 2,04]. Les traitements estroprogestatifs ont été associés à une augmentation significative du risque pour des durées d'utilisation ≥ 10 ans : RR=1,48 [1,03 ; 2,12], avec une tendance significative à l'augmentation du risque (p=0.03).et des stades avancés (p=0.03) avec la durée.

il n'a pas été précisé s'il existait une différence significative de risque entre les 2 sortes de traitement.

- Etude de cohorte (Nurses' Health Study - USA) -2010¹²⁰ (niveau de preuve 2).

L'analyse concernant les relations entre cancer du poumon et hormones a utilisé des données recueillies à partir de 1984. Les données ont été arrêtées au 1^{er} juin 2006.

Les femmes ménopausées incluses dans cette étude n'avaient pas signalé de diagnostic de cancer au moment de leur inclusion (à l'exception de cancers de la peau autres que les mélanomes). Elles étaient incluses après une ménopause naturelle, une ovariectomie bilatérale, à 54 ans pour les fumeuses ou 56 ans pour les non fumeuses en cas d'hystérectomie ou d'aménorrhée après une ovariectomie unilatérale (âges auxquels 90% des participantes non hystérectomisées étaient ménopausées). Les cancers du poumon étaient signalés par les

119 Slatore C.G. *et al.* Lung cancer and hormone replacement therapy: Association in the Vitamins and Lifestyle Study. *J. Clin.Oncol.* 2010; 28: 1540-6

120 Baik C.S *et al.* Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the nurse's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 ;19 : 2525-33

participantes ou identifiés sur leurs certificat de décès, et confirmés ensuite sur dossiers médicaux. Ils n'étaient pris en compte que si un rapport histologique indiquait qu'il s'agissait d'une tumeur pulmonaire primitive et classés ensuite en fonction de leur type histologique.

L'analyse a été stratifiée sur l'existence d'une consommation de tabac et sur le type histologique (adénocarcinome, cancer malpighien ou cancer à petites cellules).

Pendant les 22 années de suivi, 107 171 femmes ménopausées ont été incluses, totalisant 1 590 432 années-femmes ; 1 729 cas incidents de cancers du poumon ont été identifiés, correspondant à une incidence de 109/100 000 années-femmes.

Il n'a pas été observé d'augmentation significative du risque de cancer du poumon en relation avec l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Estroprogestatifs.

- Analyse post-hoc de l'étude WHI (E+P) – 2009.¹²¹ (niveau de preuve 2).

Après une durée moyenne de traitement estroprogestatif de 5,6 ans et 2,4 ans de suivi après arrêt de traitement, l'incidence annuelle des cancers du poumon a été de 0,16% dans le groupe traité et de 0,13% dans le groupe placebo ; le risque de cancer du poumon n'était pas significativement différent entre les groupes : RR = 1,23 [0,92-1,63]. L'incidence des cancers non à petites cellules n'était pas significativement différente dans le groupe traité et dans le groupe placebo : 0,14 versus 0,11, RR = 1,28 [0,94 ; 1,73]. La mortalité par cancer du poumon a été plus élevée dans le groupe traité : 0,11% versus 0,06, RR = 1,71 [1,16-2,52] principalement en raison d'un nombre plus élevé de décès dus à des cancers non à petites cellules HR = 1.87 (1.22-2.88).

8.13.2 Tumeurs du système nerveux central

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (Million Women Study – Royaume-Uni) – 2010¹²² (niveau de preuve 2).

Les informations concernant les tumeurs incidentes invasives et non invasives du système nerveux central et les décès ont été fournies par les registres du service national de santé.

Pour un suivi moyen de 5,3 ans, 1 266 tumeurs du système nerveux central ont été diagnostiquées chez 1 147 894 femmes post-ménopausées.

L'analyse a été stratifiée sur la région de résidence.

Comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, le risque relatif pour l'ensemble des tumeurs était de 1,20 [1,05 ; 1,36] chez les femmes traitées et de 1,07 [0,93 ; 1,24] chez les femmes ayant arrêté le traitement. Ces risques n'étaient pas significativement différents (hétérogénéité p=0,2). Chez l'ensemble des femmes traitées, le risque relatif était de 1,34 [1,03 ; 1,75] pour les méningiomes, 1,58 [1,02 ; 2,45] pour les neurinomes de l'acoustiques et 1,09 [0,89 ; 1,32] pour les gliomes. Ces risques n'étaient pas significativement différents (hétérogénéité p=0,2).

Chez les femmes recevant des estrogènes seuls, le risque était significativement augmenté pour l'ensemble des tumeurs : RR=1,42 [1,21 ; 1,67], pour les gliomes RR=1,34 [1,05 ; 1,72], les méningiomes : RR=1,44 [1,03 ; 2,02] et les neurinomes de l'acoustique RR=1,94 [1,15 ; 3,29].

Il y avait une différence significative de risque entre les traitements estrogéniques et estroprogestatifs (hétérogénéité p=0,001).

En cas de traitement estroprogestatif le risque n'était augmenté ni pour l'ensemble des tumeurs : RR=0,97 [0,82 ; 1,16] ni pour aucun type de tumeur.

- Etude de cohorte (EPIC - Europe) - 2010¹²³ (niveau de preuve 3).

Une étude de la relation entre méningiomes, gliomes et traitements hormonaux (contraceptifs oraux et traitement hormonal de la ménopause) a été effectuée au sein de cette cohorte prospective initiée au début des années 1990 et regroupant 23 centres de 10 pays européens. Les

121 Chlebowski R.T. *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial) : a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1243-51

122 Benson V.S. *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int J Cancer*; 2010; 127: 1692-98

123 Michaud D.S. *et al.* Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large european cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 ;19 : 2562-69

cas de gliomes et méningiomes ont été identifiés à partir de registres de cancers ou à partir d'une association de moyens incluant des liens avec des systèmes d'assurance, des registres de cancer et un suivi actif des participants à la cohorte. Les cas incidents ont été enregistrés jusqu'à la fin du suivi, de janvier 2003 à novembre 2006 selon les centres. Les données concernant l'utilisation des traitements hormonaux ont été recueillies à l'inclusion des patientes dans l'étude ; les données concernant l'utilisation de ces traitements au cours du suivi ne sont pas disponibles. Au total, 276 451 femmes ont été suivies pendant une durée moyenne de 8,4 ans ; 193 cas de gliomes et 194 cas de méningiomes ont été diagnostiqués. Il n'a pas été mis en évidence de relation entre les traitements hormonaux et le risque de gliome. L'utilisation en cours d'un traitement hormonal de la ménopause a été associée à une augmentation significative du risque de méningiome : RR= 1,79 [1,19 ; 2,71].

- Etude de cohorte (NIH-AARP Diet and Health study- USA) - 2011¹²⁴ (niveau de preuve 3).

Les participantes avaient répondu à un questionnaire initial (n=225 355) et à un autre 6 mois plus tard (n=134 514) concernant l'utilisation d'un THM.

Les tumeurs bénignes n'étant pas recensées uniformément par les registres de cancers, les tumeurs majoritairement bénignes, dont les méningiomes, n'ont pas été inclus dans l'analyse qui a été limitée aux gliomes, majoritairement malins. Les cas de gliomes confirmés histologiquement ont été identifiés à partir de registres de cancer jusqu'au 31 décembre 2003. Parmi les 225 355 participantes, 174 gliomes ont été identifiés pour un suivi médian de 7,5 ans. L'analyse concernant le THM a porté sur 134 514 participantes, chez lesquelles 106 gliomes ont été identifiés. Les variables incluses dans le modèle de Cox ont été : l'âge à l'inclusion, aux premières règles, à la ménopause, l'origine ethnique, l'âge, la parité, les antécédents d'hystérectomie, l'existence d'une consommation de tabac. Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le risque de gliome et l'utilisation d'un THM, quelle que soit sa durée (données rétrospectives à l'inclusion).

- Etude de cohorte (Finlande) - 2012¹²⁵ (niveau de preuve 3).

Les données concernant les femmes ayant reçu un traitement hormonal de la ménopause entre 1994 et 2009 ont été recueillies à partir du registre national des remboursements. Les méningiomes ont été identifiés à partir du registre finlandais des cancers. Les femmes ayant acheté un traitement pour au moins 6 mois et âgées de 50 ans ou plus ont été incluses dans la cohorte. Le seul estrogène utilisé en Finlande est l'estradiol administré par voie transdermique ou orale ; les progestatifs les plus utilisés étaient l'acétate de noréthistérone, de médroxyprogestérone et la dydrogestérone. Au total, 289 méningiomes ont été diagnostiqués chez 131 480 femmes traitées par estradiol seul et 196 méningiomes ont été diagnostiqués chez 131 248 femmes traitées par estradiol + progestatif. Les analyses ont été indirectement ajustées sur l'âge et la période d'étude, et sur le nombre observé de cas divisé par le nombre attendu pour le calcul des taux d'incidence standardisé.

Chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un traitement estrogénique, toutes durées confondues, le taux d'incidence standardisé était augmenté par rapport à la population générale des femmes finlandaises : 1,29 [1,15 ; 1,44] ; il était de 1,40 [1,18 ; 1,64] pour les femmes traitées au moins 3 ans. Chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un traitement estroprogestatif, le taux d'incidence standardisé n'était pas augmenté : 0,93 [0,80 ; 1,06].

- Etude cas-témoins (USA) - 2009¹²⁶ (niveau de preuve 3).

Les cas de gliomes confirmés histologiquement, survenus chez des femmes âgées de 20 ans ou plus, résidant dans la région de la baie de San Francisco entre août 1991 et avril 1994 ont été inclus. Les témoins résidaient dans la même région et ont été sélectionnés au hasard sur liste téléphonique. Ils ont été appariés sur l'âge et l'origine ethnique. Au total, 619 cas et 650 contrôles ont été inclus, dont 52% postménopausées de façon certaine.

124 Kabat G. *et al.*: Reproductive factors and exogenous hormone use and risk of adult glioma in women in the NIH-AARP Diet and health study. *Int. J. Cancer.* 2011; 128: 944-950

125 Korhonen K. *et al.*: A nationwide cohort study on the incidence of meningioma in women using postmenopausal hormone therapy in Finland. *Am J Epidemiol.* 2012; 4: 309-314

126 Felini M.J. *et al.* Reproductive factors and hormone use and risk of adult gliomas. *Cancer Causes Control.*2009;20:87-96

Les informations concernant les antécédents gynécologiques et les traitements hormonaux ont été recueillies au cours d'entretiens directs ou téléphoniques avec les participantes ou leurs proches. Les analyses ont été ajustées sur l'âge, l'origine ethnique et le niveau d'éducation.

Chez les femmes ménopausées, l'utilisation passée ou en cours de THM était inversement associée au risque de gliome, aussi bien en ne prenant en compte que les cas ayant directement répondu au questionnaire (n= 155) : OR=0,56 [0,37 ; 0,85] que pour l'ensemble des femmes ménopausées ayant un gliome (n=310) : OR=0,57 [0,41 ; 0,79]. L'utilisation antérieure d'une contraception orale (elle aussi associée à une diminution du risque) ne modifiait pas l'association inverse entre l'utilisation d'un THM et le risque de gliome.

- Etude cas-témoin rétrospective (THIN – Royaume uni) - 2011¹²⁷ (niveau de preuve 4).

Cette étude a été réalisée à partir de la base de données anglaise de médecine générale The Health Improvement Network.

Cette analyse a inclus tous les patients de la base de données âgés de 12 à 89 ans entre janvier 1996 et juin 2008, suivis depuis au moins 2 ans par un médecin généraliste et ayant au moins 1 an de prescriptions figurant dans la base de données.

Une date index choisie au hasard a été générée pour chaque participant de la cohorte. Si celle-ci était incluse dans sa période de suivi, le participant était inclus comme témoin.

Les contrôles ont été appariés sur l'âge, le sexe et l'année index (année du diagnostic pour les cas et de la date index pour les contrôles).

Les cas de méningiomes incidents ont été identifiés à partir de la base de données puis confirmés par questionnaire envoyé au médecin généraliste et comptes rendus d'hospitalisation et d'examens complémentaires ou par revue manuelles des données enregistrées dans la base.

L'exposition au traitement a été considérée comme en cours si la durée de la prescription la plus récente contenait la date index ou se terminait dans l'année précédant la date index.

Au total, 549 cas de méningiomes incidents ont été diagnostiqués chez des femmes pour lesquels 7347 témoins ont été sélectionnés. Parmi les femmes ayant un méningiome, 58 étaient en cours de traitement par THM (estrogènes seuls, tibolone ou estroprogestatifs) ; elles n'avaient pas un risque augmenté de méningiome : RR=0,99 [0,73 ; 1,35] ; aucun type de traitement n'était associé à une augmentation du risque.

- Revue systématique de la littérature épidémiologique - 2011¹²⁸ (niveau de preuve 4).

Cette revue avait pour but de rechercher les publications d'études épidémiologiques parues jusqu'en septembre 2010 et concernant les relations entre les facteurs hormonaux et la survenue de gliomes et de méningiomes. Les études sélectionnées sont parues entre 1990 et 2010. Sept d'entre elles ont porté sur le risque de gliome en relation avec le THM (dont les références ^{122,126}), deux études ont conclu à une diminution significative du risque de gliome chez les femmes traitées (dont la référence ¹²⁶) et une a conclu à une augmentation significative du risque chez les femmes sous traitement estrogénique seul ¹²². Sept études ont porté sur le risque de méningiome en relation avec le THM (dont la référence ¹²²) ; quatre de ces études ont conclu à une augmentation significative du risque de méningiome chez les femmes traitées (dont la référence ¹²²).

8.13.3 Cancer de l'œsophage

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Analyse post-hoc des études WHI interventionnelles et observationnelle - 2011¹²⁹ (niveau de preuve 2).

Dans cette analyse ont été incluses les femmes ayant participé aux études WHI, soit les deux études concernant le THM (estrogènes seuls et estrogènes+progestatifs), deux autres études

127 Cea-Soriano L. *et al.*: Hormonal therapies and meningioma : is there a link ?. *Cancer epidemiology* (2011), doi:10.1016/j.canep.2011.08.003

128 Cowppli-Bony A *et al.*: Brain tumors and hormonal factors : review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control*. 2011; 22: 697-714

129 Bodelon C. Hormonal factors and risk of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in postmenopausal women. *Cancer Prev Res*. 2011; 6: 840-850

interventionnelles concernant l'une le traitement par calcium + vitamine D, l'autre l'utilisation d'un régime pauvre en graisse et l'étude observationnelle.

Toutes les analyses ont été ajustées sur l'âge à l'inclusion, l'existence d'une hystérectomie, le type de l'étude (THM, observationnelle ou non THM). Les analyse concernant le risque d'adénocarcinome ont été ajustées sur l'IMC, l'existence de « brûlures d'estomac » et l'origine ethnique (caucasienne/ non caucasienne). Les analyses concernant le risque de carcinome épidermoïde ont été ajustées sur la consommation de tabac et la consommation d'alcool.

Au total, 161 080 femmes ont été incluses dans l'analyse pour une durée médiane de suivi de 11,82 ans, soit 1 730 836,8 personnes-années ; 63 cas de cancer le l'œsophage ont été diagnostiqués, dont 34 cancers épidermoïdes, 23 adénocarcinomes et 6 cancers d'histologie non précisée qui ont été exclus de l'analyse.

Il n'y a pas eu de modification significative du risque d'adénocarcinome sous THM.

Par rapport aux femmes n'ayant jamais été traitées, le risque de cancer épidermoïde a été significativement plus bas chez les femmes en cours de traitement par THM quel qu'il soit : RR=0,41 [0,18 ; 0,94] (9 cas) et chez celles recevant un traitement estroprogestatif : RR=0,25 [0,07 ; 0,86] (3 cas) ; le risque n'était pas significativement différent chez les femmes traitées par estrogènes seuls.

8.13.4 Cancer gastrique

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Méta-analyse – 2012¹³⁰ (niveau de preuve 3).

Cette méta-analyse de données publiées a inclus 7 études : 3 cas-témoins et 4 cohortes. Le risque relatif de cancer gastrique était significativement diminué chez les femmes traitées ou ayant été traitées par rapport aux femmes n'ayant jamais eu de THM : RR= 0,77 [0,64 ; 0,92].

8.13.5 Cancer cutané

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Analyse post hoc des études randomisées WHI estrogène seul et estroprogestatif - 2011¹³¹ (niveau de preuve 2).

Les informations sur les facteurs de risque majeur de cancer cutané n'étant pas collectées, l'analyse a été ajustée sur le taux d'UV par région, les données concernant la survenue de cancers cutanés en dehors des mélanomes étaient uniquement fondées sur l'autodéclaration. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative des risques de mélanome et de cancers autres que des mélanomes entre les groupes traités et les groupes placebo en analyse combinée et en analyse séparée des 2 études.

- Etude de cohorte (Italie)⁴² - 2008 (niveau de preuve 2)

Cette étude n'a pas montré de modification du risque (mélanome et autres cancers) sous THM.

- Etude de cohorte (Diet, Cancer and Health – Danemark) – 2012 (niveau de preuve 3)¹³².

Cette cohorte a concerné des femmes habitant la région de Copenhague, nées au Danemark et âgées de 50 à 64 ans, sans antécédent de cancers. Les inclusions ont eu lieu entre 1993 et 1997. Les informations concernant le THM ont été recueillies à l'inclusion. L'analyse concernant les cancers de la peau autres que des mélanomes a inclus 27 176 femmes. Les cas de cancers incidents ont été identifiés à partir d'une base de données recensant les cas de cancers de la peau en dehors des mélanomes diagnostiqués entre 1978 et 2007. L'analyse a été ajustée sur l'âge, la

130 Camargo M. *et al.* Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk : a meta-analysis. *Cancer epidemiol biomarkers prev.* 2012; 21: 20-38

131 Tang J.Y. *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancers : women's health initiative randomized trials. *JNCI* 2011; 19: 1469-75.

132 Birch-Johansen F. Does hormone rplacement therapy and uts of oral contraceptives increase the risk of non-melanom skin cancer ? *Cancer Causes Contrlo* .2012; 23: 379-88

sensibilité à l'exposition solaire, le nombre d'éphélides, de naevi sur les bras, l'IMC et la consommation d'alcool. Il n'a pas été possible d'ajuster l'analyse sur l'exposition aux UV. Au total, 1 175 cas d'épithéliomas basocellulaires et 76 cas de cancers épidermoïdes ont été recensés pour un suivi médian de 11,5 ans. Le rapport d'incidence des cancers basocellulaires chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM à l'inclusion par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé était de 1,15 [1,07 ; 1,37]. L'utilisation présente ou passée d'un THM à l'inclusion n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer épidermoïde ; il y avait toutefois une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée du traitement au moment de l'inclusion.

- Revue systématique et méta-analyses sur données publiées - 2011¹³³ (niveau de preuve 3). Cette revue systématique avait pour but de rechercher un lien entre les facteurs hormonaux et le risque de mélanome histologiquement confirmé. L'analyse concernant le THM a inclus 10 études : 3 cohortes et 7 études cas-témoins. Le risque relatif ajusté sur l'exposition au soleil et /ou sur le phénotype n'était pas significativement augmenté pour les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM par rapport à celles n'en ayant jamais utilisé : RR= 1,16 [0,93 ; 1,44].

8.13.6 Cancer de la thyroïde

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (NIH-AARP – USA) - 2011¹³⁴ (niveau de preuve 3). Cette étude de cohorte a recherché une association entre les facteurs hormonaux et le risque de cancer de la thyroïde.

L'utilisation d'un THM était enregistrée à partir de deux questionnaires remplis par les participants à 1 an d'intervalle au début du suivi. Les cas de cancers de la thyroïde incidents étaient identifiés à partir de registres de cancers. Au total, 187 867 femmes âgées de 50 à 71 ans ont été incluses.

Les analyses ont été ajustées sur la consommation de cigarettes, d'alcool, l'origine ethnique, le niveau d'instruction et l'IMC

Pour un suivi moyen de 9,3 ans, 312 cas de cancers incidents ont été identifiés.

Par rapport aux femmes n'ayant jamais été traitées, les femmes en cours de traitement avaient une augmentation significative du risque : RR=1,38 [1,07 ; 1,79] contrairement à celles ayant arrêté le traitement. Il n'y avait pas de tendance à l'augmentation du risque avec la durée du traitement (plus ou moins de 5 ans d'utilisation).

Le risque n'était pas significativement augmenté pour les analyses séparées portant sur l'utilisation en cours ou passée de traitements estrogéniques et estroprogestatifs.

08.14 Divers

8.14.1 Diabète

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (Finlande) - 2009¹³⁵ (niveau de preuve 2).

Cette analyse de la cohorte prospective de Kuopio sur les facteurs de risque et la prévention de l'ostéoporose avait pour but d'étudier l'effet du THM sur l'incidence du diabète chez les femmes ménopausées. Cette cohorte comprend les femmes résidant dans la province de Kuopio, nées en 1932-1941 et ayant répondu à un questionnaire postal en 1989 ; des questionnaires ont été envoyés ensuite en 1994 et 1999.

Le suivi a débuté le 1^{er} juin 1994 et s'est terminé à la date de prescription d'un médicament antidiabétique (validé par le système national d'assurance maladie) ou au 31 mai 1999. Le THM

133 Gandini S. *et al.* Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *European J cancer*.2011; 47: 2607-17.

134 Schonfeld S.J. *et al.* Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and health study. *Cancer epidemiology* 2011; 35:e85-e90.

135 Pentti K *et al.* Hormone therapy protects from diabetes :the kuopio osteoporosis risk factor and prevention study ; *European J. Endocrinol.* 2009; 160: 979-983.

était défini comme l'utilisation d'un traitement estrogénique à visée systémique, quelle que soit sa voie d'administration, associé ou non à un progestatif. L'analyse a été ajustée sur l'âge, la parité, l'IMC, l'existence d'une hypertension, d'une hypercholestérolémie, d'une hystérectomie, et la consommation de tabac.

Au total, 162 nouveaux cas de diabète ont été enregistrés pendant le suivi dans la population de 8483 femmes ménopausées retenues pour l'analyse.

L'utilisation d'un THM a été associée à une diminution du risque de diabète par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé : RR=0,53 [0,24 ; 1,15] pour les femmes l'ayant utilisé < 2,5 ans pendant le suivi et RR=0,31 [0,16 ; 0,60] pour les femmes l'ayant utilisé 2,5 à 5 ans.

Estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (E3N – France) - 2009¹³⁶ (niveau de preuve 2).

Cette analyse de la cohorte E3N avait pour but d'évaluer l'influence du THM selon la voie d'administration de l'estrogène et le type de progestatif utilisé sur le risque d'apparition de diabète. Les femmes ménopausées incluses dans l'analyse devaient avoir répondu à un questionnaire envoyé en 1993 concernant leur alimentation, et leur réponse validée. Les cas incidents de diabète signalés par les participantes devaient avoir été validés par l'identification du remboursement d'un traitement anti diabétique entre janvier 2004 et juin 2007 (arrêt des données), ou par un résultat de dosage du glucose en accord avec les recommandations de l'OMS. Etant donné l'âge de la population, les cas incidents ont été considérés comme des diabètes de type 2.

Les participantes ont été incluses dans l'analyse jusqu'à la date du diagnostic de diabète, du dernier questionnaire complété ou au 30 juin 2007.

L'analyse a été stratifiée sur l'âge et ajustée sur le niveau d'éducation, l'activité physique au premier questionnaire, l'âge des premières règles, la parité, l'allaitement, le type et l'âge de la ménopause, les antécédents familiaux de diabète, le taux de cholestérol, l'existence d'une hypertension, la consommation d'alcool, l'apport calorique, la consommation de tabac et l'IMC.

Au total, 1 220 nouveaux cas de diabète ont été validés chez 63 624 femmes ménopausées pour un suivi de 663 087 années femmes (durée moyenne : 10,4 ± 3,6 ans).

L'incidence du diabète pendant le suivi a été plus faible chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM que chez celles n'en ayant jamais utilisé : RR=0,82 [0,72 ; 0,93]. L'administration de l'estrogène par voie orale était associée avec une plus grande diminution du risque : RR=0,68 [0,55 ; 0,85] que l'administration par voie transdermique : RR=0,87 [0,75 ; 1] (différence entre les deux risque significative à 0.028).

Il n'a pas été mis en évidence de différence de risque en fonction du progestatif utilisé.

8.14.2 Lithiase biliaire

Estrogènes seuls et estroprogestatifs.

- Etude de cohorte (Million Women Study – Royaume-Uni) - 2008¹³⁷ (niveau de preuve 2).

Cette analyse de la MWS a concerné les femmes ménopausées hospitalisées pour la première fois pour lithiase vésiculaire, cholécystite ou cholécystectomie après leur inclusion dans la cohorte. Les participantes ont été recrutées entre 1996 et 2001. Les données ont été arrêtées en décembre 2003 pour l'Ecosse et en mars 2005 pour l'Angleterre.

L'analyse a été ajustée sur le lieu de recrutement, l'IMC, la parité, et stratifiée sur l'âge et les antécédents d'hystérectomie.

L'utilisation d'un THM et sa nature ont été déterminés d'après les réponses au questionnaire d'inclusion.

Au total, 1 001 391 femmes ont été incluses soit 6 102 811 personnes-années, pour un suivi moyen de 6,1 ans pendant lequel 19889 femmes ont eu une première hospitalisation pour pathologies de la vésicule biliaire.

136 Lauzon-Guillain B. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French etude epidemiologique de femmes de la mutuelle générale de l'éducation nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009 ; 52 : 2092-2100.

137 Liu B. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a386. doi:10.1136/bmj.a386

Il n'a pas été trouvé de différence de risque entre les utilisatrices d'estrogènes seuls et les utilisatrices d'estroprogestatifs.

Comparativement aux femmes n'ayant jamais été traitées, les femmes en cours de traitement avaient un risque significativement plus élevé de pathologie vésiculaire : RR= 1,64 [1,58 ; 1,69] ainsi que les femmes ayant arrêté le traitement : RR= 1,27 [1,22 ; 1,32] chez ces dernières, le risque diminuait avec le temps.

Le risque sous traitement transdermique : RR= 1,17 [1,10 ; 1,24] était significativement plus faible que sous traitement oral : RR= 1,74 [1,68 ; 1,80] ($p < 0,001$).

Parmi les traitements par voie orale, les femmes traitées par estrogènes conjugués équins avaient un risque significativement plus élevé RR= 1,79 [1,72 ; 1,87] que celles utilisant de l'œstradiol : RR= 1,62 [1,54 ; 1,70] ($p < 0,001$). Le risque augmentait significativement avec la dose d'estrogène pour les œstrogène conjugués (> 0.625 mg/j ou ≤ 0.625 mg/j) et l'œstradiol (> 1 mg/j ou ≤ 1 mg/j)..

Tibolone

- Etude de cohorte (Million Women Study – Royaume-Uni) - 2008¹³⁷ (niveau de preuve 2).

Les femmes sous traitement par tibolone avaient un risque significativement élevé, non différent du risque sous estrogènes oraux ou sous estroprogestatifs : RR=1,84 [1,69 ; 2,00].

8.14.3 Asthme

Estrogènes et estroprogestatifs

- Etude de cohorte (E3N – France) - 2009¹³⁸ (niveau de preuve 2).

Les crises d'asthme ont été considérées comme incidentes lorsque les participantes avaient déclaré sur le questionnaire de départ n'avoir jamais eu de crise d'asthme et sur un questionnaire ultérieur avoir eu une crise d'asthme, confirmée par un médecin.

L'analyse a été fondée sur 57 664 patientes ménopausées n'ayant pas eu de crise d'asthme avant leur inclusion, soit 495 448 personnes-années. Les participantes ont contribué au suivi jusqu'à leur première crise d'asthme ou jusqu'en juillet 2002 ; 569 cas incidents d'asthme ont été signalés. L'analyse a été ajustée sur l'existence d'une consommation de tabac, l'IMC, l'utilisation d'une contraception orale, la parité, la consommation calorique totale, le type de ménopause et stratifiée sur l'année de naissance.

Par rapport aux femmes n'ayant jamais été traitées il y a eu une augmentation significative du risque d'asthme incident chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM : RR= 1,21 [1,00 ; 1,46]. L'augmentation du risque était restreinte aux femmes ayant utilisé des estrogènes seuls : RR= 1,54 [1,13 ; 2,09]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque chez les femmes ayant utilisé un traitement estroprogestatif, quelle que soit la nature du progestatif, la différence entre les deux risques était significative ($p=0.04$).

8.14.4 Dépression

Estrogènes et estroprogestatifs

- Etude contrôlée - qualité de vie - 2008¹³⁹ (niveau de preuve 1).

L'étude WISDOM avait pour but d'évaluer les risques et bénéfices du THM (estrogène conjugué équin associé à l'acétate de médroxyprogestérone) à long terme versus placebo. L'étude a été arrêtée prématurément en 2002 après une durée médiane de suivi de 1 an en raison de l'interruption de l'étude WHI. Un de ses buts était d'évaluer l'effet du traitement sur la qualité de vie des femmes ménopausées.

L'âge moyen était de 63,8 ans. Les données de 1191 femmes / 1856 dans le groupe traité et 1193 / 1857 dans le groupe placebo ont été analysées Il n'y a pas eu de différence significative entre groupes pour l'évaluation de la dépression à l'aide de la Center for epidemiologic studies depression scale (CES-D).

138 Romieu I. *et al.* Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax*. 2009 ; 65: 292-297

139 Welton A. *et al.* Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.

- Etude de cohorte (Trois cités – France) - 2010¹⁴⁰ (niveau de preuve 2).

Les participants à cette étude ont été sélectionnés par tirage au sort sur les listes électorales de trois villes françaises entre 1999 et 2001, parmi les personnes âgées de 65 ans ou plus ne vivant pas en institution. Ils ont eu un entretien à l'inclusion et ensuite tous les 2 ans.

Cette analyse avait pour but de rechercher si la prise d'un THM au moment de l'inclusion modifiait le risque de survenue d'une dépression pendant le suivi qui a duré 4 ans. Elle était ajustée sur l'âge, le niveau d'instruction, le centre, le veuvage, l'âge à la ménopause, l'existence d'une insomnie, d'un handicap, d'une détérioration cognitive, d'une maladie chronique et d'antécédents de dépression et a porté sur 4069 femmes suivies pendant 4 ans.

Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide de l'échelle CESD ; les femmes ayant un score ≥ 23 ou prenant des antidépresseurs ont été considérées comme étant dépressives pour cette analyse.

Le risque de survenue de dépression en cas de THM en cours au moment de l'inclusion, quel qu'il soit était : OR=1,35 [1,00 ; 1,83] $p=0,06$; il n'était pas significativement augmenté en cas de traitement estrogénique seul. Le risque était significativement augmenté en cas de traitement estroprogestatif comprenant un estrogène administré par voie transdermique : OR=1,48 [1,03 ; 2,12] et en cas d'utilisation d'un progestatif autre que la progestérone associé à un estrogène administré par voie transdermique : OR=1,59 [1,01 ; 2,50] ; il n'était pas significativement augmenté en cas de traitement associant un estrogène administré par voie transdermique à la progestérone ni en cas de traitement estroprogestatif incluant un estrogène administré par voie orale. Les femmes ayant interrompu le THM en cours d'étude avaient un risque significativement plus élevé de survenue d'une dépression pendant le suivi : OR=2,63 [1,52 ; 4,55]. Les auteurs n'ont pas précisé pas si les risques étaient significativement différents entre traitements oestrogéniques et oestroprogestifs, entre la progestérone et les autres progestatifs, entre les femmes ayant continué le traitement et l'ayant arrêté en cours de suivi.

8.14.5 Lithiase rénale

Estrogènes seuls

- Analyse post-hoc des études WHI estrogènes seuls et E+P- 2010¹⁴¹ (niveau de preuve 2).

Les cas de lithiase rénale ont été identifiés uniquement à partir de questionnaires remplis régulièrement par les patientes. Les cas incidents étaient ceux survenus en cours d'étude, les patientes ayant ou non des antécédents de lithiase rénale. L'incidence a été déterminée pour un suivi moyen de 7,1 ans pour l'étude estrogènes seuls et de 5,6 ans pour l'étude estrogènes + progestatifs.

L'analyse a été ajustée sur l'allocation dans le bras de randomisation des différentes études WHI (TMH, calcium Vitamine D, modifications diététiques), le groupe d'âge à l'inclusion, l'origine ethnique, l'IMC et les antécédents de lithiase rénale à l'inclusion. Les femmes pour lesquelles manquaient les informations sur les antécédents de lithiase rénale à l'inclusion ont été exclues de l'analyse.

Au total, 335 cas incidents de lithiase rénale ont été identifiés parmi les patientes (24 620) recevant un des traitements actifs et 284 parmi les patientes recevant le placebo, correspondant à 39 cas/10 000 personnes années pour les patientes traitées et 34 cas/10 000 personnes années pour les patientes recevant le placebo : HR= 1,21[1,03 ; 1,44].

Lorsque les données ont été censurées à l'arrêt du traitement, le hasard ratio était de 1,39 [1,08 ; 1,78].

140 Scali J. *et al.* A prospective study of hormone therapy and depression in community-dwelling elderly women : the Three City Study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1673-6

141 Maalouf N. postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis. *Arch intern med.* 2010; 18: 1678-84

8.14.6 Incontinence urinaire

Estrogènes seuls et estroprogestatifs

- Revue systématique d'études contrôlées sur les traitements non chirurgicaux de l'incontinence urinaire chez les femmes - 2008¹⁴². (niveau de preuve 4).

Les auteurs ont conclu que l'administration d'un estrogène par voie orale seul ou associé à un progestatif était associée à une augmentation du risque d'incontinence urinaire par rapport au placebo dans la plupart des études. Il est à noter que l'incontinence urinaire était un critère secondaire dans ces études ou qu'elles avaient un faible niveau de preuve.

L'administration d'un estrogène par voie transdermique (2 études) a été associée à une amélioration de l'incontinence urinaire.

8.14.7 Cataracte

Estroprogestatif

- Etude de cohorte – Australie - 2010¹⁴³ (niveau de preuve 2).
 - o Cette cohorte (Blue Mountains Eyes Study) a inclus une population âgée de plus de 49ans, urbaine, de la région des Blue Mountains. 2 072 femmes (83% de la population éligible) ont accepté de participer à la cohorte. Un interrogatoire a été effectué à l'inclusion, portant notamment sur l'utilisation d'un THM, et un examen des yeux à la recherche d'une cataracte. L'interrogatoire et l'examen ont été réitérés à 5 et 10 ans de suivi. Au total, 1484 femmes ont été examinées au moins 1 fois après l'examen d'inclusion. L'analyse a été ajustée sur l'âge, la consommation de cigarettes, l'utilisation de stéroïdes, le statut socioéconomique, la myopie, l'hypertension et le diabète.
 - o L'utilisation d'un THM présente ou passée n'a été significativement associée avec l'incidence d'aucun type de cataracte ni de la chirurgie de la cataracte, de même que pour les traitements estrogénique et estroprogestatif étudiés séparément.

142 Shamliyan T.A. *et al.* Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Annals of internal medicine.* 2008; 6:459-74.

143 Kanthan G.L. *et al.* exogenous oestrogen exposure, female reproductive factors and the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88: 773-78

09 RESUME & DISCUSSION

09.1 Eléments nouveaux depuis de dernier point de l'Afssaps en 2008

Actuellement aucun élément de preuve de niveau de preuve 1 ne permet de savoir si les risques associés au THM sont influencés ou non par le type d'estrogène, par sa voie d'administration, par le type de progestatif ou par le délai entre la ménopause et l'instauration du THM. Des éléments de preuve de niveau de preuve 2 laissent penser que ces risques varient en fonction des différents types de traitements.

Aucune étude randomisée n'a étudié le rapport bénéfice risque du THM chez les femmes ménopausées avant 45 ans.

Dans les études WHI, le suivi des femmes après la phase en double aveugle tel que spécifié au départ dans les protocoles d'études, a permis de montrer que l'augmentation des risques d'accidents vasculaires cérébraux (Estrogènes Conjugués Equins –CEE-, associés ou non à de l'Acétate de Médroxyprogestérone -MPA), d'événements thromboemboliques (CEE, CEE+MPA), de cancer du sein (CEE+MPA) et les bénéfiques en terme de réduction du risque de fracture de hanche (CEE, CEE+MPA) et de cancer colorectal (CEE+MPA) n'étaient plus différents de ceux des femmes sous placebo après l'arrêt du traitement.

Analyse par groupe d'âge ou délai entre la ménopause et l'instauration du traitement :

- Chez les femmes de moins de 60 ans prenant un traitement par estrogènes conjugués équins seuls, les analyses de l'étude WHI depuis 2008 n'ont pas montré d'augmentation d'un risque, quelle que soit la pathologie considérée, voire une diminution du risque de maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde chez les femmes traitées par comparaison au groupe placebo.
- Concernant le traitement combiné CEE et MPA, il n'y a pas de données nouvelles sur les risques par classe d'âge depuis l'analyse de la WHI de 2007 (Rossouw : augmentation du risque de maladie coronaire avec le délai entre ménopause et instauration du traitement devenant significative pour un délai de 20 ans ou plus).
- Plusieurs études de niveau de preuve 2 dont l'étude WHI observationnelle et l'étude E3N suggèrent que le risque du cancer du sein serait plus important pour des traitements débutés peu de temps après la ménopause, que ce soit pour les traitements estrogéniques ou estroprogestatifs. Ceci pourrait intervenir dans la diminution du risque de cancer du sein observé dans l'étude WHI sous traitement estrogénique seul, les traitements ayant majoritairement débuté à distance de la ménopause.
- Il est à noter que les conclusions des analyses par groupe d'âge portant sur la phase de traitement des études WHI randomisées sont de niveau de preuve 2, car le protocole initial ne prévoyait pas d'analyse par groupe d'âge ou par délai depuis la ménopause

Voie d'administration de l'estrogène et type de progestatif

- Aucun essai randomisé n'a été mené pour confirmer l'absence d'augmentation du risque thromboembolique veineux associé à la prise d'estrogènes transdermiques et l'absence ou la diminution du risque associé à l'utilisation de progestatifs contenant de la progestérone naturelle ou des dérivés norpregnane observées dans les études épidémiologiques.
- Dans l'étude E3N (niveau de preuve 2) le risque de cancer du sein était plus faible pour les traitements estroprogestatifs comprenant de la progestérone micronisée et restreinte aux traitements instaurés moins de 3 ans après la ménopause et ayant duré plus de 5 ans, mais ces données n'ont pas été confirmées par d'autres études.
- L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre associée à la prise de traitement estrogénique associée à la progestérone micronisée retrouvée dans la cohorte EPIC (niveau de preuve 2) nécessite confirmation par d'autres études.

Bénéfices du THM

- Les données ne modifient pas les conclusions de 2008 : le THM est le traitement le plus efficace sur les troubles du climatère, en particulier sur les symptômes vasomoteurs.
- Une étude de niveau de preuve 2 a aussi conclu à son efficacité dans le traitement de certaines douleurs musculaires ou articulaires.

Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale, quel que soit le risque fracturaire initial.

Tibolone

- La tibolone à dose quotidienne de 2,5 mg est moins efficace que les estrogènes ou estroprogestatifs dans le traitement des bouffées de chaleur mais avec un risque moins élevé de métrorragies.
- Les risques associés, en particulier de cancer du sein et d'AVC restent mal précisés. Il n'y a pas de preuve de différence dans les effets au long cours de la tibolone comparés à ceux des traitements estrogéniques ou estroprogestatifs, mais la balance bénéfico-risque de ceux-ci est mieux connue.

09.2 Résumés par pathologies

9.2.1 Mortalité toutes causes

Aucune publication n'a conclu à une augmentation de la mortalité toutes causes chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées ou sous placebo.

Analyses globales

Sept publications^{27,28 29,30,31,33,34} de niveaux de preuve 1 à 4 n'ont pas montré de différence significative pour la mortalité toutes causes chez les femmes traitées (traitement estrogénique ou estroprogestatif) comparativement aux femmes non traitées ou sous placebo. Cinq de ces publications portaient sur les études WHI ou comportaient des analyses dans lesquelles celles-ci étaient prépondérantes.

Analyses en fonction de l'âge

Trois études^{27,34,35,36} de niveau de preuve 2 ont conclu à une mortalité toutes causes plus faible chez les femmes de moins de 60 ans traitées (traitement estrogénique ou estroprogestatif) que chez les femmes non traitées ou sous placebo. Une de ces études³⁴, de niveau de preuve 2, a conclu à une mortalité toutes causes, significativement plus faible chez les femmes de 60 à 64 ans traitées par rapport aux femmes non traitées.

Une autre de ces études³², de niveau de preuve 3, a conclu à une mortalité significativement plus faible chez les femmes âgées de 50 à 55 ans et chez celles âgées de plus de 55 ans que chez celles non traitées.

9.2.2 Pathologie mammaire

Pathologies prolifératives bénignes du sein

Trois études de niveau de preuve 2^{37,38 39} ont conclu à une augmentation significative du risque de pathologie bénigne du sein sous THM (traitement estrogénique ou estroprogestatif).

Cancer du sein

Les données publiées depuis 2008 ont confirmé les résultats des études antérieures : augmentation du risque sous traitement estroprogestatif, alors qu'il semble peu ou pas augmenté sous traitement estrogénique seul.

Plusieurs études de niveau de preuve 2 suggèrent un risque du cancer du sein plus important pour des traitements débutés peu de temps après la ménopause, que ce soit pour les traitements estrogéniques ou estroprogestatifs.

Les études observationnelle n'ont pas mis en évidence de différence de risque selon la voie d'administration.

Estrogènes seuls :

Dans 3 publications de niveau de preuve 2 de l'étude WHI^{27,28, 40}, le risque de cancer du sein était significativement diminué chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées sauf pour les femmes ayant des facteurs de risque⁴⁰. Le risque n'était pas significativement modifié dans 4 études de niveaux de preuve 2 ou 3^{41, 45, 47, 48}. Deux études de niveaux de preuve 3 et 2^{43, 44} ont conclu à une augmentation du risque plus faible qu'avec les traitements combinés.

Deux publications de niveau de preuve 2 ont étudié l'influence du délai entre la ménopause et l'instauration du traitement : une publication de l'étude WHI n'a pas trouvé de différence de risque selon que le traitement avait été commencé plus ou moins de 5 ans après la ménopause⁴⁰, l'autre étude⁴⁴ a conclu à une augmentation significative du risque lorsque le traitement était instauré moins de 5 ans après la ménopause.

Deux études de niveau de preuve 2^{43, 61} et une de niveau de preuve 3⁵¹ n'ont pas trouvé de différence de risque entre l'administration d'estradiol par voie orale et par voie percutanée, ni entre estrogènes conjugués équinés et l'estradiol par voie orale⁴³. Une étude de niveau de preuve 2⁴² et une de niveau de preuve 3⁴⁵ ont conclu à un risque plus faible sous traitement comprenant un estrogène transdermique que sous traitement comprenant un estrogène par voie orale.

Estroprogestatifs :

Dix publications de niveau de preuve 2^{28,30,42,31,49,50} ou 3^{32,45,43,47,51} dont quatre fondées exclusivement sur l'étude WHI^{28,30,31,49} et une sur l'étude observationnelle WHI⁵⁰ ont conclu à une augmentation significative du risque.

Cinq études de niveaux de preuve 2 et 3 ont conclu à une augmentation du risque avec la durée du traitement^{42,43,46,48,51}. Cette augmentation devenait significative après 1⁴², 3^{47,51} ou 4^{30,46} ans de traitement. Une analyse de l'étude WHI⁴⁹ et une analyse de l'étude observationnelle WHI⁵⁰ de niveau de preuve 2 ont conclu à une augmentation de la mortalité par cancer du sein ou après cancer du sein chez les femmes traitées par CEE et MPA.

Trois études de niveau de preuve 2^{44,54,55} ont trouvé une augmentation significative du risque de cancer du sein pour les traitements débutés dans les 5 ans suivant la ménopause comparativement aux traitements débutés plus tard. Dans une étude de niveau de preuve 2⁵⁵ le risque n'était pas augmenté en cas de traitements estroprogestatif (tous progestatifs confondus) ayant duré moins de 2 ans et débutés plus de 3 ans après la ménopause.

Influence du type de progestatif

Aucune étude de niveau de preuve 1 n'a permis de conclure à une différence de risque selon le progestatif utilisé.

Les résultats études de niveau de preuve 2 ou 3 publiées depuis 2008 sont contradictoires :

-; une étude a conclu à un risque moins élevé avec la progestérone ou la dydrogestérone qu'avec les autres progestatifs⁵⁵, une autre n'a pas montré d'augmentation du risque sous progestérone, contrairement aux progestatifs synthétiques dans leur ensemble⁴⁶ une troisième a conclu à un risque moins élevé sous médroxyprogestérone et dydrogestérone que sous noréthistérone⁵¹.

- une étude de niveau de preuve 2 n'a pas montré de différence entre les dérivés de la testostérone et ceux de la progestérone⁴³ une étude de niveau de preuve 3 a conclu à un risque plus élevé avec les dérivés de la progestérone qu'avec ceux de la testostérone⁴⁵, une autre a conclu l'inverse⁴⁶. une étude a conclu à un risque significativement augmenté avec les traitements continus comprenant de la noréthistérone ou du lévonorgestel par rapport à ceux comprenant des dérivés de la progestérone⁴⁸, une troisième a conclu à un risque significativement augmenté avec les traitements comprenant de l'acétate de noréthistérone, du lévonorgestrel ou de l'acétate de médroxyprogestérone, mais pas avec la dydrogestérone⁴⁷.

Tibolone

Une étude randomisée versus placebo chez des femmes opérées d'un cancer du sein (situation contre indiquée dans l'AMM) (niveau de preuve 1)⁵² a montré un risque plus élevé de récurrence dans le groupe traité.

Une étude de cohorte (niveau de preuve 2)⁴⁴ a conclu à un risque sous tibolone similaire à celui observé sous THM. Une autre étude de niveau de preuve 2⁵³ a conclu à une diminution du risque sous tibolone.

Deux études de niveau de preuve 3 n'ont pas montré de modification du risque^{46,48}.

9.2.3 Risque thrombo-embolique veineux

Aucun essai randomisé n'a été réalisé afin de confirmer l'absence d'augmentation du risque thromboembolique veineux associé à la prise d'estrogènes transdermiques et d'estroprogestatifs contenant de la progestérone ou des dérivés pregnanes observés dans les études épidémiologiques.

Douze publications ont comparé le risque d'accident thromboembolique veineux sous THM et sous placebo ou en l'absence de traitement dont une⁶⁷ était une actualisation d'une précédente⁶⁶. Sous traitement estrogénique oral associé ou non à un progestatif, quatre études de niveau de preuve 1^{27,31,66,67} cinq de niveau de preuve 2^{28,62,63,65,68} et une de niveau de preuve 3⁶⁴ ont trouvé une augmentation du risque de thrombose veineuse, le risque était plus élevé en début de traitement^{62,64,66} et se normalisait après l'arrêt du traitement^{27,31,62,64,66}. Le risque était plus élevé sous traitement estroprogestatif (l'acétate de médroxyprogestérone étant le progestatif le plus utilisé dans ces études) que sous traitement estrogénique^{62,65}.

Le risque n'était pas modifié par le délai entre la date de la ménopause et celle de l'instauration du traitement dans une étude de niveau de preuve 2²⁹. Il était plus élevé en début de traitement dans une étude de niveau de preuve 2⁶² et deux de niveau de preuve 3^{64,66}.

Une méta-analyse d'études randomisées (niveau de preuve 1) n'a pas montré de différence de risque entre la voie orale et la voie transdermique (mais avec un faible nombre de traitements transdermiques)⁶⁵. A l'inverse, pour deux études de niveau de preuve 2^{62,68} et trois de niveau de preuve 3^{64,66,67} le risque n'était pas augmenté sous traitement par voie transdermique, contrairement à la voie orale.

Le risque variait en fonction du progestatif associé pour deux études de niveau de preuve 2. Sous traitement transdermique il était plus élevé en cas d'association avec des progestatifs dérivés norpreganes, intermédiaire mais non significatif pour les dérivés pregnanes et les dérivés de la testostérone, et non élevé avec la progestérone micronisée⁶⁶. En association avec un estrogène oral, le risque était significativement plus élevé avec la médroxyprogestérone qu'avec d'autres progestatifs (noréthistérone ou norgestrel)⁶².

9.2.4 Cardiopathies ischémiques

Les données de suivi de l'étude WHI ont confirmé les données précédentes en les complétant :

- l'augmentation de risque cardiovasculaire est limitée aux femmes de plus de 60 ans prenant un traitement par estrogènes conjugués équinés et MPA, et disparaît à l'arrêt du traitement.

- les données de suivi mettent en évidence une diminution du risque d'infarctus du myocarde associé à la prise d'estrogènes seuls chez les femmes de 50 à 59 ans.

Décès

Le risque de décès par maladie coronaire n'était pas augmenté sous traitement par œstrogènes conjugués équinés associés ou non au MPA dans une étude de niveau de preuve 1²⁷ et deux études de niveau de preuve 2^{28,70}. Une étude de niveau de preuve 2³⁴ a conclu à une diminution du risque de décès coronarien chez les femmes âgées de 36 à 64 ans traitées par rapport aux femmes non traitées ; il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque avec l'augmentation de classe d'âge à l'inclusion.

Une étude de niveau de preuve 2⁶⁹ a conclu à une diminution significative à 10 ans du risque d'un critère composite (décès, hospitalisation pour infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) sous traitement par estradiol oral associé ou non à l'acétate de noréthistérone instauré peu de temps après la ménopause par rapport à l'absence de traitement.

Maladie coronaire

Huit publications (dont sept étaient des analyses post-hoc des études WHI ou des méta-analyses dans lesquelles le poids de celles-ci était prépondérant) ont comparé le risque de maladie coronaire sous THM et sous placebo ou en l'absence de traitement :

- sous estrogènes seuls, le risque de maladie coronaire n'était pas augmenté dans deux études de niveau de preuve 1^{27, 65} et une étude de niveau de preuve 2²⁸. Le risque de maladie coronaire et d'infarctus du myocarde était diminué chez les femmes âgées de 50 à 59 ans sous estrogènes conjugués équinés seuls par rapport au placebo dans une étude de niveau de preuve 1²⁷.
Une étude de niveau de preuve 2⁷¹ a conclu à un risque d'infarctus du myocarde plus faible en cas de traitement par voie transdermique comparativement à la voie orale.
- Sous traitement estroprogestatif, deux études de niveau de preuve 2 ont conclu à une augmentation du risque^{30, 72}, trois études de niveaux de preuve 1 et 2 n'ont pas montré d'augmentation^{28, 65, 31, 32}. Une étude de niveau de preuve 2⁷¹ a conclu à une augmentation du risque sous traitement combiné continu, mais pas sous traitement cyclique.
- Pour le THM sous traitement estrogénique ou estroprogestatif, deux études de niveau de preuve 2^{29, 65} n'ont pas montré d'augmentation du risque de maladie coronaire quel que soit le délai d'instauration du traitement après la ménopause (< ou > à 5 ans)²⁹.
- Sous tibolone, selon une étude de niveau de preuve 2⁷¹, le risque d'infarctus n'était pas significativement modifié.

9.2.5 Accidents vasculaires cérébraux

Les études randomisées n'ont pas montré de différence de risque entre les traitements estrogéniques seuls ou associés au MPA.

Les données de suivi de l'étude WHI ont confirmé les données précédentes en les complétant :

- l'augmentation de risque d'accident vasculaire cérébral associé à la prise d'estroprogestatif et d'estrogène disparaît à l'arrêt du traitement.

Le traitement par tibolone est lui aussi associé à une augmentation du risque d'AVC.

Neuf publications (dont six étaient soit des analyses post-hoc des études WHI, soit des méta-analyses incluant ces études) ont comparé le risque d'accident vasculaire cérébral sous THM et sous placebo ou en l'absence de traitement.

Le risque de décès par accident vasculaire cérébral n'était pas augmenté dans une étude de niveau de preuve 2 chez les femmes prenant des estrogènes conjugués équinés associés ou non au MPA³⁰ comparées à celles sous placebo.

Le risque d'accident vasculaire cérébral était augmenté chez les femmes prenant THM ; l'augmentation était du même ordre de grandeur sous traitement estrogénique seul par voie orale et sous traitement estrogénique associé au MPA^{27, 30, 31} (études de niveaux de preuve 1 et 2). L'augmentation de risque disparaissait après l'arrêt du traitement^{27,28,31} (niveaux de preuve 1 et 2).

Le délai entre le début de la ménopause et l'instauration du traitement ne paraissait pas modifier le risque dans des études de niveau de preuve 2^{29, 73}, contrairement à la dose administrée⁷³.

Le risque d'accident vasculaire cérébral était plus faible sous traitement transdermique que sous traitement oral dans une étude de niveau de preuve 3⁷⁴, cependant une méta-analyse d'essais randomisés⁶⁵ (niveau de preuve 1) n'a pas montré de différence de risque entre les deux voies d'administration (mais avec un faible nombre de traitements transdermiques).

Une étude contrôlée comparant la tibolone à un placebo⁵³ a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral dans le groupe traité.

9.2.6 Fonction cognitive

Les nouvelles données n'ont pas modifié pas les conclusions de 2008 : absence de diminution du risque de démence associée à la prise de THM, et peut-être augmentation chez les femmes âgées.

Quatorze publications ont étudié l'effet du THM sur la fonction cognitive.

- Estrogènes seuls : trois publications de niveau de preuve 1^{77, 85, 86} et quatre de niveau de preuve 2^{30, 75, 76, 81} n'ont pas montré de modification de la fonction cognitive associée à la prise de traitement, y compris en cas de traitement long⁸¹. Une publication de niveau de preuve 1⁸⁴ a conclu à une absence d'effet positif sur la fonction cognitive et à une possibilité d'effet négatif à partir d'1 an de traitement. Une étude de niveau de preuve 1⁷⁹ a conclu à une petite diminution de la fonction cognitive, sans signification clinique sur le plan individuel et une autre de niveau de preuve 2⁸³ à une diminution du risque de déclin cognitif global et à une augmentation du risque de déclin général de la mémoire en cas de début du traitement dans les 3 ans suivant la ménopause.
- Estroprogestatifs : une publication de niveau de preuve 2³⁰ a conclu à une augmentation significative du risque de probable démence chez les femmes de plus de 65 ans (ce résultat reposait uniquement sur les résultats de l'étude WHI). Deux publications de niveau de preuve 1^{84, 86} et une de niveau de preuve 2⁸¹ ont conclu à une absence d'effet sur la fonction cognitive mais à une possibilité d'effet négatif pour des traitements longs surtout pour ceux comportant de l'acétate de médroxyprogestérone⁸⁶. Une étude de niveau de preuve 1⁷⁹ a conclu à une petite diminution de la fonction cognitive, sans signification clinique sur le plan individuel, une autre de niveau de preuve 2⁸³ à une augmentation du risque de déclin général de la mémoire en cas de début du traitement dans les 3 ans suivant la ménopause.
- Sous THM sans distinction de la nature du traitement, une étude de niveau de preuve 2⁸² a conclu à une diminution du risque de démence lorsque le THM était utilisé aux alentours de la cinquantaine alors que le risque était augmenté en cas d'utilisation tardive.

9.2.7 Fractures ostéoporotiques

Le traitement estrogénique ou estroprogestatif est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale quel que soit le risque fracturaire initial. Les données de suivi de l'étude WHI montrent une disparition de cette efficacité après l'arrêt du traitement.

Le traitement estrogénique ou estroprogestatif est associé à une diminution significative du risque de fracture y compris de fracture de hanche^{27, 31} (niveau de preuve 1)^{32, 88} (niveau de preuve 2) qui ne persiste pas après l'arrêt du traitement^{28, 31, 27}. Une étude de niveau de preuve 2⁸⁸ a conclu à une persistance de la diminution du risque pendant les 5 ans suivant l'arrêt du traitement, avec une relation inverse entre le risque de fracture et la durée du traitement. La diminution de risque était plus marquée en cours de traitement oral que de traitement percutané, sans pouvoir exclure une différence de dose entre les deux types de traitement.

Sous tibolone, une étude de niveau de preuve 1⁵³ a montré une diminution significative du risque de fracture vertébrale et non vertébrale.

9.2.8 Qualité de vie – signes climatériques

Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions de 2008 : elles confirment que le THM est le traitement le plus efficace des troubles du climatère, en particulier des symptômes vasomoteurs.

Une étude de niveau de preuve 2 a également conclu à son efficacité pour le traitement de certaines douleurs musculaires ou articulaires.

- Un traitement estrogénique à très faible dose a diminué la dyspareunie et sécheresse vaginale dans une étude de niveau de preuve 2⁸⁹.
- Le nombre de femmes ayant des symptômes vasomoteurs, sueurs nocturnes, douleurs musculaires ou articulaires, insomnie et sécheresse vaginale était diminué sous traitement estroprogestatif dans une étude de niveau de preuve 1¹³⁹.
- Une méta-analyse⁹⁰ a comparé la tibolone à la dose de 2,5 mg à des traitements estroprogestatifs. Elle a conclu à une meilleure efficacité des traitement estroprogestatif pour réduire symptômes vasomoteurs et à une meilleure tolérance de la tibolone concernant les métrorragies.

9.2.9 Hyperplasie / cancer de l'endomètre

Les études observationnelles ont confirmé la diminution du risque associée à la prise de traitement continu.

L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre associée à la prise de traitement estrogénique combiné à de la progestérone retrouvée dans l'étude EPIC demande à être confirmée par d'autres études.

Treize publications ont étudié le risque d'hyperplasie / cancer de l'endomètre sous THM.

- o L'utilisation d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'hyperplasie⁹⁴ (niveau de preuve 1) et de cancer de l'endomètre^{91, 93, 101} (niveau de preuve 2).
- o Sous traitement estroprogestatif, trois études de niveaux de preuve 2 et 3 ont conclu à une diminution du risque de cancer sous traitement combiné continu^{93, 96, 97}. Quatre études n'ont pas montré d'augmentation du risque d'hyperplasie sous traitement combiné continu^{91, 94} (niveaux de preuve 2 et 1), ni de cancer de l'endomètre sous traitement séquentiel comprenant du MPA (étude WHI, niveaux de preuve 1 et 2)^{31, 29}. Une analyse de suivi de l'étude WHI a conclu à une diminution du risque de cancer²⁸. Cinq études de niveaux de preuve 2 et 3 ont conclu à une augmentation du risque de cancer^{92, 93}, notamment sous traitement séquentiel^{91, 93} en cas de traitement de plus de 5⁹⁶ ou 10 ans⁹⁷ ainsi que pour les traitements à cycles longs de plus de 5 ans^{96, 97}. Une étude de niveau de preuve 2⁹³ a conclu à une augmentation du risque de cancer sous traitement contenant de la progestérone, contrairement aux traitements contenant un dérivé de la progestérone ou de la testostérone. Une étude de niveau de preuve 2⁴² a conclu à une tendance significative à la diminution du risque avec l'augmentation de la durée du traitement.
- o Sous tibolone une étude de niveau de preuve 2⁹⁸ a trouvé un nombre plus élevé de cancers de l'endomètre dans le groupe traité que dans le groupe placebo à 3 ans de traitement. Une étude de cohorte de niveau de preuve 3⁹³ a trouvé une augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous tibolone, contrairement à une étude cas-témoins de niveau de preuve 3⁹⁷.

9.2.10 Cancer de l'ovaire

Les études observationnelles sont en faveur d'une augmentation de risque associée à la prise d'estrogènes seuls et d'une augmentation moindre du risque associée à la prise de traitements estroprogestatifs.

Onze publications ont étudié le risque de cancer de l'ovaire sous THM.

- Sous œstrogènes seuls cinq études de niveau de preuve 2^{99, 100} et niveau de preuve 3^{102,105,106} ont trouvé une augmentation du risque de cancer
- Sous traitement œstroprogestatif, quatre études de niveau de preuve 2⁹⁹ et niveau de preuve 3^{105, 106,107} ont trouvé une augmentation du risque de cancer, dont une n'a trouvé d'augmentation significative que pour les traitements d'une durée comprise entre 5 et 10 ans¹⁰⁷, et deux études de niveau de preuve 2^{28,100} et une de niveau de preuve 3¹⁰² n'ont pas trouvé d'augmentation du risque.
- Sous THM sans précision sur la nature du traitement deux études de niveaux de preuve 2 et 3 n'ont pas trouvé d'augmentation du risque^{42, 104}, une autre de niveau de preuve 3 a trouvé une augmentation du risque global et des cancers sévères et une diminution des cancers mucineux¹⁰³. Deux publications de niveau de preuve 2¹⁰¹ et niveau de preuve 3¹⁰² ont conclu à une augmentation du risque, restreinte aux traitements de 5 ans ou plus. Dans une étude de niveau de preuve 2⁹⁹, le risque diminuait après arrêt du traitement, en fonction de la durée de l'interruption.
- Sous tibolone, une étude de niveau de preuve 3¹⁰² a conclu à une augmentation du risque, avec toutefois peu de cas exposés.

9.2.11 Cancer colorectal

Les études ont conclu à une absence de modification ou à une diminution du risque sous œstrogènes seuls et sous traitement œstroprogestatif.

Treize publications ont étudié le risque de cancer colorectal sous THM.

- Sous œstrogènes seuls, une étude de niveau de preuve 1²⁷ et trois études de niveau de preuve 2^{28, 29, 112} n'ont pas montré de modification du risque de cancer colorectal, cinq études de niveaux de preuve 2^{32, 109, 110} et 3^{114,115} ont conclu à une diminution du risque.
- Sous traitement œstroprogestatif une étude de niveau de preuve 1³¹ et quatre études de niveaux de preuve 2²⁹ et 3^{115, 114} ont conclu à une diminution du risque. Cinq études de niveau de preuve 2^{28,108, 109, 110, 112} n'ont pas montré de modification du risque.
- Sous THM sans distinction de la nature du traitement une étude de niveau de preuve 2 n'a pas montré de modification du risque¹¹³, deux autres^{42, 111} ont conclu à une diminution du risque chez les femmes traitées, avec une tendance significative à la diminution du risque avec le temps.
- Une étude de niveau de preuve 3¹¹⁴ a trouvé une diminution significative du risque en cas de traitement administré par voie orale. Une autre de niveau de preuve 2⁴² n'a pas trouvé de modification du risque en fonction de la voie d'administration.
- Sous tibolone, une étude de niveau de preuve 2⁵³ a conclu à une diminution du risque de cancer du colon

9.2.12 Autres cancers

Des études de niveaux de preuve 2 et 3 (dont des analyses WHI étudiant comme variable d'intérêt un type de cancer non spécifié dans les variables d'intérêt prévues dans le protocole) ont étudié le risque d'autres cancers associés à l'utilisation de THM.

Concernant ces pathologies, les données sont actuellement insuffisantes ou de niveau de preuve trop limité pour pouvoir conclure.

9.2.13 Autres pathologies

Les nouvelles données confirment la diminution du risque de diabète associée au traitement.

Concernant les autres pathologies, les données sont actuellement insuffisantes ou de niveau de preuve trop limité pour pouvoir conclure.

ANNEXE 1

Afssaps – point d'étape- juillet 2006

Ce qui est établi en termes de risques :

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 équin, 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 WHI⁸ 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 invasif¹⁰. L'hypothèse d'un retard de diagnostic est évoquée, lié à une hyperdensité mammaire engendrée par la prise de THM. Sur la base des données actuelles, un THM à base d'estrogènes seuls ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein^{15,17}. L'augmentation du risque de cancer du sein liée au THM estroprogestatif pourrait dépendre du type de THM, d'après l'étude observationnelle française E3N. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM associe un estrogène (essentiellement par voie transdermique) à la progestérone micronisée²². Ce résultat nécessite d'être confirmé par d'autres études.

Cancer de l'endomètre

L'absence d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lorsque les estrogènes, connus pour augmenter ce risque, sont associés à un progestatif en continu est retrouvée par l'étude MWS alors que les progestatifs administrés en séquentiel ne supprimeraient pas totalement le risque^{1,11,20}. 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'ovaire¹¹, mais ceci nécessiterait d'être confirmé par d'autres études.

Risque thrombo-embolique veineux

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

Le risque thrombo-embolique veineux lié au THM pourrait dépendre de la voie d'administration des estrogènes et du type de progestatif d'après l'étude cas-témoin française ESTHER^{24, 25}. 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) ^{6, 7} 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^{8,13,14} ont confirmé 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 ^{15, 16}

Une méta-analyse regroupant 28 essais contrôlés randomisés complets, soit 39 769 sujets, confirme l'augmentation du risque de survenue d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de THM¹. 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)¹².

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/Afssaps³.

Ce qui est établi en termes d'efficacité

Troubles du climatère

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

Prévention de l'ostéoporose

Effets sur la densité osseuse

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

Effet sur les fractures

Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale (en l'absence de mesure de la densité minérale osseuse -DMO-). Le bénéfice anti-fracturaire (en termes de risque relatif) est identique quel que soit le risque fracturaire initial.

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

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

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

¹ Bath PM *et al.* Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005, 30; 365: 1543-51

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 colorectal

La WHI portant sur le traitement ECE+MPA⁸ rapporte une diminution du risque de cancer colorectal ; cet éventuel effet protecteur du THM sur la survenue d'un cancer colo-rectal n'est pas encore suffisamment documenté, notamment sur la durée de cette protection.

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

Dans le traitement des troubles climatériques

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

Dans le traitement de l'ostéoporose

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

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

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

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

En pratique, quelle est la conduite à tenir ?

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

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

hémorragie génitale sans diagnostic établi, accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution, affection hépatique aiguë ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques, hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

ANNEXE 2

Afssaps - Point d'information, février 2008

Les dernières recommandations émises par l'Afssaps sur le THM datent de juin 2006. Depuis, de nouveaux résultats d'études ont amené l'Afssaps à réunir le groupe de travail sur les études relatives aux THM, composé d'experts épidémiologistes et biostatisticiens, qui, en 2005, avait dressé l'état des lieux sur l'utilisation du THM en France¹.

Les travaux d'évaluation ont principalement porté sur les nouvelles données issues des études anglo-saxonnes WHI (Women's Health Initiative) et MWS (Million Women Study) :

- la ré-analyse de l'étude WHI² n'apporte pas d'éléments nouveaux en termes de risque cardiovasculaire artériel. Le THM ne confère pas de protection vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde (et autres maladies coronariennes), y compris chez les femmes traitées précocement après la ménopause. De plus, il expose les femmes traitées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral.
- Les nouvelles données des cohortes MWS³ (Million Women Study) et NIH-AARP Diet and health study⁴ (cohorte de retraités du National Institute of Health) confirment l'augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées par THM, qu'il s'agisse d'estrogènes seuls ou d'associations estroprogestatives, et ce, à partir de 5 ans.

L'AFSSAPS rappelle qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THM estroprogestatif. Ce risque a surtout été démontré avec certains traitements et pourrait varier en fonction du type de THM utilisé. L'étude française E3N⁵ suggère que le risque dépendrait de la nature du progestatif associé à l'estrogène et serait notamment plus faible avec la progestérone micronisée et la dydrogestérone.

Récemment, la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) a présenté les résultats de l'étude MISSION⁶ qui conclut à une absence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par THM. Le groupe de travail de l'Afssaps sur les études relatives aux THM considère que la méthodologie de cette étude de cohorte exposées/non exposées présente de nombreuses insuffisances et biais. En particulier, le nombre de patientes incluses est trop faible pour permettre la détection d'une augmentation du risque de cancer du sein et il existe un biais de sélection lié à la décision du prescripteur de traiter ou non sa patiente, en fonction notamment des facteurs de risque liés à des antécédents médicaux. Le groupe a conclu que l'étude MISSION ne permettait en aucun cas de remettre en cause l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THM estroprogestatif.

- 1- Rapport Afssaps / Costagliola – traitement hormonal substitutif de la ménopause : Caractéristiques de l'utilisation en France – Effets sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France – Propositions d'études complémentaires – septembre 2005
- 2- Rossouw JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007; 297:1465-1477.
- 3- Beral V et al. Ovarian cancer and hormone re-placement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007; 369: 1703-1710
- 4- Lacey JV et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. J Nat Cancer Inst. 2006; 98: 1397-1405
- 5- Fournier A et al. Unequal risk for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat, 2008; 107 (1): 103-11
- 6- Espié M et al. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy : Results from the MISSION study, prospective phase. Gynecological endocrinology, 2007; 23 (7): 391-397

ANNEXE 3

SUMMARY ASSESSMENT REPORT OF THE PhVWP JANUARY 2010:

Hormone Replacement Therapy containing oestrogen with and without progesterone – 3rd revision of Core Summary of Product Characteristics

Key message

Product information of HRT products updated on risks of breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, coronary artery disease, stroke and venous thrombosis

Reason for current safety review

A Core Summary of Product Characteristics (Core SmPC) for Hormone Replacement Therapy (HRT) products containing oestrogen with and without progesterone has been regularly updated at the level of the EU by the CMD(h) (previously by the Mutual Recognition Facilitation Group) since 2001.

The third revision of the Core SmPC was initiated to provide accurate information on the latest evidence.

Safety concern and data assessed

Latest evidence was mainly available from the Women's Health Initiative (WHI) trial (additional results for heart disease, stroke, venous thromboembolism and breast cancer) and the Million Women Study (MWS) (new findings on ovarian cancer and updated findings on breast cancer). There were also important meta-analyses of coronary heart disease and breast cancer and new observational data on stroke as well as endometrial and ovarian cancer.

Outcome of the assessment

The third revision of the core SmPC includes a new contra-indication (known thrombophilic disorders), new or adapted warnings regarding premature menopause, endometrial cancer risk of oestrogen-only HRT, breast cancer risk, ovarian cancer risk, venous thromboembolism risk, coronary artery disease risk and adapted wordings on undesirable effects (breast cancer, endometrial cancer, venous thromboembolism and stroke).

More specifically, it provides advice that the risks of HRT are likely to outweigh the benefits for the majority of women above the age of 60 years and that the risk is lower in women taking HRT during premature menopause. Further it includes the clearer evidence that the risk profile in women without a uterus using oestrogen-only HRT is more favourable than that associated with combined HRT.

The following was concluded in relation to particular risks:

Breast cancer: There is uncertainty over the increase in incidence of breast cancer in oestrogen-only users, given that low or no risk was observed in many recent studies including WHI. There is new evidence from the WHI trial on risks associated with oestrogen-only HRT, including lack of increase in risk of breast cancer in users of oestrogen-only compared with combined HRT.

Endometrial cancer: In MWS, no risk was observed in users of combined sequential or continuous HRT.

Ovarian cancer: There is possibly a small increase in risk in users of combined HRT. Estimates on additional numbers of cases in users of any HRT are available from MWS.

Coronary artery disease: An increase in risk is likely to be found only in combined HRT users, not in oestrogen-only HRT users. The risk increases with age. There is new evidence from the WHI trial on risks associated with oestrogen-only HRT, including lack of increase in risk of coronary artery disease in users of oestrogen-only compared with combined HRT.

Stroke: Data from the WHI trial show the same increase in risk of stroke in users of oestrogen-only HRT as in users of combined HRT, which is independent of duration of use.

Venous thromboembolism: A contra-indication of known thrombophilic disorders (e.g. protein C, protein S, or antithrombin deficiency) has been warranted necessary. There is new evidence from the WHI trial on risks associated with oestrogen-only HRT, including a lower risk of VTE compared with combined HRT.

References

- [1] Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabougha JR, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006; 55: 103-115.
- [2] Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290: 1739-1748.
- [3] 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: 728-735.
- [4] Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 2004; 291: 2212-2220.
- [5] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362: 419-427.
- [6] Beral V, Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone re-placement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007; 369: 1703-1710.
- [7] 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: 1729-1738.
- [8] Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen re-placement therapy and fractures in older women: study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 9-16.
- [9] CPMP Note for Guidance on postmenopausal osteoporosis in women (CPMP/EWP/552/95, revision 2). London: European Medicines Agency.
- [10] CPMP Points to Consider on Hormone Replacement Therapy (CPMP/EWP/021/97, revision 1). London: European Medicines Agency.
- [11] Cushman M, Kuller HL, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004; 292: 1573-1580.
- [12] Grady D, Barrett-Connor E. Postmenopausal hormone therapy. *Br Med J*. 2007; 334: 860-861.
- [13] Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Nat Cancer Inst*. 2006; 98: 1397-1405.
- [14] Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002; 288: 334-341.
- [15] Lethaby A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD000402. Update: Furness S, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD000402.
- [16] Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 287: 2668-2676.
- [17] Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large trials. *Arch Int Med*. 2004; 164: 482-484.
- [18] Manson JE, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *NEJM*. 2003; 349: 523-534.

- [19] Manson JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *NEJM*. 2007; 356: 2591-2602.
- [20] Mendelsohn ME, Karas RH. HRT and the young at heart volume. *NEJM*. 2007; 356: 2639-2641.
- [21] North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2008; 15: 584-603.
- [22] Paganini-Hill A, et al. Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer*. 1989; 59: 445-447.
- [23] Pike MC, Pearce CL, Peters R, et al. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril*. 2004; 82: 186-195.
- [24] Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 497-504.
- [25] 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: 321-333.
- [26] Rossouw JE, Prentice LR, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297:1465-1477.
- [27] Santoro N, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:1495-1501.
- [28] Shapiro S, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation with recent and discontinued use of conjugated estrogens. *NEJM*. 1985; 313: 969-972.
- [29] Shapiro S, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation with recent and discontinued use of conjugated estrogens. *NEJM*. 1985; 313: 969-972.
- [30] 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. *J Am Med Assoc*. 2004; 291: 1701-1712.
- [31] Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006; 295: 1647-1657.
- [32] Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2673-2684.

ANNEXE 4

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE¹

Niveau 1 – preuve scientifique établie

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision fondée sur des études bien menées

Niveau 2 – présomption scientifique

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Études comparatives non randomisées bien menées
- Études de cohorte

Niveau 3 – faible niveau de preuve

- Études cas-témoin

Niveau 4 – faible niveau de preuve

- Études comparatives comportant des biais importants
- Études rétrospectives
- Séries de cas
- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Dans ce document de réévaluation, les études de cohortes au cours desquelles le statut ménopausique des participantes n'était pas connu ou pour lesquelles l'exposition au traitement était définie d'après les informations recueillies à l'inclusion mais n'étaient pas complétées pendant le suivi ont été considérées par le groupe de travail comme ayant un niveau de preuve 3.

Une étude de cohorte pour laquelle il n'y avait pas de notion de durée d'exposition avant ni au cours du suivi mais uniquement la notion d'exposition au moment de l'inclusion a été considérée comme ayant un niveau de preuve 4.

¹ Anaes – guide d'analyse de la littérature – janvier 2000