



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2007

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans (JO du 24 avril 2001)

ACTIVELLE, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 348 799-4)

28 comprimés d'estradiol 1 mg et d'acétate de noréthistérone 0,5 mg

Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE S.A.

estradiol / acétate de noréthistérone

Code ATC :

ACTIVELLE et KLIOGEST : G03FA01

TRISQUENS et NOVOFEMME : G03FB05

Liste II

Date des AMM :

ACTIVELLE : 10/12/1998, rectificatif le 09/2005

KLIOGEST : 15/11/1998

NOVOFEMME : 18/01/2002, rectificatif le 09/2005

TRISEQUENS : 24/12/1982

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

Renouvellement conjoint :

KLIOGEST, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 331 455-5)

28 comprimés d'estradiol 2 mg et d'acétate de noréthistérone 1 mg

NOVOFEMME, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 358 479-2)

12 comprimés blancs d'estradiol 1 mg et d'acétate de noréthistérone 1 mg

16 comprimés rouges d'estradiol 1 mg

TRISEQUENS, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 325 488-2)

12 comprimés bleus d'estradiol 2 mg et d'acétate de noréthistérone 1 mg

10 comprimés blancs d'estradiol 2 mg et d'acétate de noréthistérone 1 mg

6 comprimés rouges d'estradiol 1 mg

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Association d'estrogène et de dérivé norstéroïde :

- estradiol
- acétate noréthistérone

1.2. Indications

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme 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 (ACTIVELLE).

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique (KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS).

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

1.3. Posologie et mode d'administration

ACTIVELLE:

ACTIVELLE est un produit d'hormonothérapie substitutive combinée continue conçu pour être utilisé chez les femmes qui ont un utérus intact. Un comprimé doit être pris par voie orale une fois par jour sans interruption, de préférence à la même heure du jour.

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

Un passage à un produit combiné plus fortement dosé peut être indiqué si après trois mois de traitement le soulagement attendu des symptômes est insuffisant.

Chez les femmes présentant une aménorrhée et ne suivant pas de traitement hormonal substitutif (THS) ou chez les femmes ayant précédemment suivi une autre hormonothérapie substitutive combinée continue, le traitement par ACTIVELLE peut être débuté n'importe quel jour. Chez les femmes précédemment traitées par THS séquentiel, le traitement doit débiter juste après la fin des saignements de privation.

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être jeté. L'oubli d'une dose peut favoriser la survenue de saignements et de spottings.

KLIOGEST :

Administration par voie orale à raison d'un comprimé par jour sans interruption.

Le traitement doit être instauré, de préférence, au plus tôt un an après la ménopause.

Le traitement peut débiter n'importe quel jour. Cependant, en cas de passage d'un traitement hormonal substitutif séquentiel à KLIOGEST, il est recommandé de commencer le traitement après les saignements, c'est-à-dire le jour auquel était programmé le début d'un nouveau cycle de traitement avec une hormonothérapie substitutive séquentielle.

NOVOFEMME :

NOVOFEMME est un traitement hormonal substitutif continu séquentiel.

L'estrogène est administré en continu ; le progestatif est administré de façon séquentielle pendant les 12 derniers jours de chaque cycle de 28 jours.

Prendre un comprimé par jour dans l'ordre suivant :

- 1 comprimé rouge (estradiol seul) pendant 16 jours ;
- puis 1 comprimé blanc (associant estradiol et acétate de noréthistérone) pendant les 12 jours suivants.

Après la prise du dernier comprimé blanc, poursuivre le traitement avec le premier comprimé rouge de la plaquette suivante, sans interruption de traitement entre les plaquettes.

Des saignements s'apparentant aux règles surviennent habituellement au début d'un nouveau cycle de traitement.

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

Par contre, s'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel, le traitement doit être commencé le lendemain du dernier jour du traitement précédent.

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

Si après 3 mois de traitement, les symptômes ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante, le traitement peut être remplacé par un traitement combiné plus fortement dosé.

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, celui-ci doit être jeté. L'oubli d'un comprimé peut entraîner la survenue de saignements et de « spotting ».

TRISEQUENS :

Un comprimé par jour par voie orale sans interruption dans l'ordre suivant :

- 1 comprimé bleu par jour pendant 12 jours
- 1 comprimé blanc par jour pendant 10 jours
- 1 comprimé rouge par jour pendant 6 jours

Des hémorragies de privation peuvent survenir pendant la prise des comprimés rouges et des comprimés blancs.

Chez les patients qui sont déjà sous traitement hormonal substitutif séquentiel, le premier comprimé doit être pris le 5^{ème} jour des règles. Toutes les autres patientes peuvent commencer n'importe quel jour.

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

ACTIVELLE

Avis de la commission du 11 octobre 2000

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ACTIVELLE est élevé. ACTIVELLE est un médicament de première intention.

Le service médical rendu par ACTIVELLE est important.

ACTIVELLE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à KLIOGEST.

KLIOGEST

Avis des commissions du 20 octobre 1993

Après réexamen de l'ensemble des spécialités utilisées pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause, la Commission considère que le remboursement des différents médicaments ayant obtenu cette indication est justifié.

La Commission considère donc qu'il s'agit d'un produit qui ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres associations fixes.

Avis de la commission du 19 février 1997

Extension d'indication : Prévention de la perte de la masse osseuse post-ménopausique chez les femmes à haut risque (tel que : ménopause précoce, aménorrhées prolongées avec hypo-estrogénie) et sous réserve d'une surveillance étroite. Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments comparables.

L'utilisation des associations estro-progestatives fixes est une possibilité thérapeutique mais il existe d'autres stratégies possibles fondées sur un traitement estrogénique par voie orale, percutanée ou transcutanée associé à la prise de progestatifs naturels ou de synthèse.

Cette stratégie thérapeutique permet de modifier les dosages, la durée des traitements et le type de l'association offrant ainsi la possibilité d'adaptation pour chaque patiente.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toute l'indication de la perte osseuse post ménopausique.

Avis de la commission du 27 mai 1998

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

Avis de la commission du 13 juin 2001

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est important. Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

NOVOFEMME

Avis de la commission du 12 juin 2002

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le service médical rendu par NOVOFEMME est important.

NOVOFEMME n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux médicaments comparables.

TRISEQUENS

Avis des commissions du 2 novembre 1983 et du 2 juillet 1986

Le service médical rendu de TRISEQUENS est identique à celui d'une association d'un œstrogène naturel et d'un progestatif.

TRISEQUENS est susceptible d'agir préventivement sur les conséquences, notamment osseuses, de la carence hormonale.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 22 septembre 1993

La Commission prend acte que cette association estro-progestative présente les avantages d'une association fixe en terme d'acceptabilité voire d'observance. Mais elle en possède cependant les désavantages liés à un manque de maniabilité, avec impossibilité d'adaptation à chaque patiente.

Il est à noter que TRISEQUENS possède la séquence minimale recommandée de progestatif (10 jours) alors que la tendance actuelle est de préférer des séquences progestatives de 12 à 14 jours dans le cas de séquence œstrogénique supérieure à 21 jours. Ces éléments ne sont pas en faveur de TRISEQUENS comparativement à l'alternative thérapeutique représentée par l'association séquentielle d'un œstrogène par voie orale, transdermique ou percutanée à un progestatif seul.

Bien que TRISEQUENS soit susceptible de permettre une meilleure observance, il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'association précédemment mentionnée

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

Avis de la commission du 27 mai 1998

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

Avis de la commission du 13 juin 2001

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est important. Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

3 MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

ACTIVEVLE, KLIOGEST :

G : système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03 : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03F : progestatifs et œstrogènes en association
G03FA : progestatifs et œstrogènes en association
G03FA 01 : norethisterone et œstrogène

TRISEQUENS, NOVOFEMME :

G : système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03 : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03F : progestatifs et œstrogènes en association
G03FB : progestatifs et œstrogènes pour administration séquentielle
G03FB05 : norethisterone et œstrogène

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont toutes les associations œstroprogestatives administrées par voie orale :

1/ Traitement continu (28/28 jours)

Traitement à doses constantes :

CLIMASTON 1 mg/5 mg (estradiol + dydrogestérone), comprimé,

CLIMODIENE 2 mg/2 mg (estradiol + dienogest), comprimé,

DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg et 2 mg/5 mg (estradiol + acétate de médroxyprogestérone), comprimé :

ESTALIS 50 et 250 µg / 24 heures (estradiol + acétate de noréthistérone),

Traitement à doses variables (administration d'œstrogène en continu et séquentiel de progestatif) :

AVADENE 1 mg/0,025 mg et 2 mg/0,05 mg (œstradiol + gestodène), comprimé,
CLIMASTON 1 mg/10 mg, 2 mg/10 mg (œstradiol + dydrogestérone), comprimé,
DIVISEQ (œstradiol +acétate de médroxyprogestérone), comprimé,

2/ Traitement discontinu

21/28 jours : œstrogène + pregnane

CLIMENE (œstradiol + acétate de cyprotérone), comprimé
DIVINA (œstradiol + acétate de médroxyprogestérone), comprimé

24/28 jours :œstrogène + nor-pregnane

NAEMIS1,5 mg/3,75 mg (œstradiol + acétate de nomégestrol), comprimé

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, sous forme d'association fixe ou non fixe, quelle que soit la voie d'administration.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Données déposées par le laboratoire

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

4.2. Publications récentes :

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

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

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

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

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

L'étude WHI JAMA 2002¹, réalisée aux Etats-Unis, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une association estro-progestative (n=8 506) à celle du placebo (n=8 102) en termes de survenue d'événement cardiovasculaire chez des femmes ménopausées (n=16 608).

Méthodologie : étude contrôlée versus placebo, randomisée.

- critères d'inclusion : femmes ménopausées définies par une absence de règles depuis au moins 6 mois ou hystérectomisées ou utilisatrices de THM, âgées de 50 à 79 ans,
- traitement : les patientes ont reçu soit une association estro-progestative (0,625 mg/j d'œstrogènes équins conjugués + 2,5mg/j de médroxyprogestérone acétate), soit le placebo,

¹ Writing group for the Women's Health Initiative investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women". JAMA 2002 ; 288 : 321-333

- la durée de suivi prévue était de 8,5 ans mais l'étude a été arrêtée prématurément après 5,2 ans en raison des risques augmentés chez les femmes ayant pris le THM,
- critère principal de jugement : critère combiné défini par la survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus non fatal et décès d'origine cardiovasculaire).
- critères secondaires de jugement : risque de survenue d'AVC, de cancers (sein, endomètre et colorectal) et de fractures.

Résultats :

Critère principal :

Après 5,2 ans de suivi, 164/8 506 (1,9%) événements cardiovasculaires ont été observés chez les femmes recevant l'association estro-progestative (THM) par rapport à 122/8 102 (1,5%) chez les non-utilisatrices. Ceci représente une augmentation du risque relatif de 29% (HR 1,29, IC95% [1,02-1,63]) et une augmentation du risque absolu de 0,4%.

Critères secondaires :

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

L'étude WHI JAMA 2004² (mise à jour Arch. Intern. of Med. 2006³) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'administration de 0,625 mg/j d'estrogènes équins conjugués seuls (sans progestérone associée) ou ECE (n=5 310) à celle du placebo (n=5 429) en termes de survenue d'événements cardiovasculaires chez des femmes hystérectomisées (n=10 739).

Méthodologie : étude contrôlée versus placebo, randomisée.

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

Résultats :

Critère principal :

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

Critères secondaires :

- une augmentation de 39% du risque d'AVC a été observée chez les femmes ayant

² Women's Health Initiative randomized trial. "effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy". JAMA 2004 ; 291 : 1701-1712.

³ Women's Health Initiative « Conjugated Equine estrogens and coronary heart disease » Archive International of Medicine, Feb 13, 2006, 166 : 357-65.

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

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

Les deux études précitées ont fait l'objet de plusieurs études complémentaires post-hoc réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et reprises dans une mise au point de l'Afssaps en juin 2006⁴ :

- l'étude WHI (JAMA. 2003⁵) a évalué la relation entre la pratique d'activités physiques et le risque de survenue de cancer du sein chez 74 171 femmes ménopausées de la cohorte WHI.
- l'étude WHI (Circulation 2005⁶) a évalué la relation entre l'hystérectomie et le risque de survenue de maladie cardiovasculaire chez 89 914 femmes de la cohorte WHI et a mis en évidence un risque relatif plus élevé.
- l'étude WHI (JAMA. 2006⁷) a évalué l'impact des traitements par estrogènes équins conjugués sur l'incidence de survenue de cancer du sein chez 10 739 femmes hystérectomisées. Les auteurs ont conclu : "Après 7,1 ans de traitement, le risque de survenue de cancer du sein n'a pas été augmenté dans le groupe estrogènes équins conjugués par rapport au groupe placebo, chez les femmes hystérectomisées".
- l'étude WHI (Arch. Int. Med 2006⁸) a évalué l'impact des traitements par estrogènes équins conjugués sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires et des thromboses veineuses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires) chez 10 739 femmes hystérectomisées. Les auteurs ont conclu que les estrogènes équins conjugués augmentaient significativement le risque de survenue de thromboses veineuses par rapport au placebo (p=0,02). Cette augmentation du risque a été observé dans les deux premières années de traitement. En revanche, aucune augmentation significative du risque de maladie cardio-vasculaire n'a été observée.
- l'étude Maturitas 2006⁹ a évalué la relation entre le risque de survenue de cancer du sein et la prise antérieure de THM chez 16 608 femmes de l'étude WHI. Les auteurs ont conclu que le risque de survenue de cancer du sein était significativement augmenté (p=0,03) chez les femmes traitées par THM avant l'entrée dans l'étude (HR 1,96 versus placebo, IC95% [1,17-3,27]) par rapport au non-utilisatrices (HR 1,02 versus placebo, IC95% [0,77-1,36]).

⁴ Afssaps – Mise au point "Le traitement hormonal de la ménopause (THM)"- Point d'étape, juin 2006.

⁵ Mac Tiernan A et al. "Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women : the Women's Health Initiative cohort study" JAMA 2003, September 10, 2003;vol 290:1331-6.

⁶ Howard B et al. "Risk of Cardiovascular Disease by Hysterectomy Status, With and Without Oophorectomy The Women's Health Initiative Observational Study" Circulation. 2005;111:1462-1470.

⁷ WHI Investigator, Stefanick et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy". JAMA. 2006 Apr 12 ; 295(14) : 1647-57.

⁸ Curb J. D et al. "Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus" Arch Intern Med, vol 166, April 10, 2006 : 772-780.

⁹ Anderson GL et al. "Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin" Maturitas 2006, accepted 5 May 2006, in press.

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

Cette étude de cohorte¹⁰, réalisée en Grande-Bretagne, a étudié l'impact des traitements par THM sur l'incidence de cancer du sein chez 1 084 110 femmes ménopausées de 50 à 64 ans suivies pendant 3 à 4 ans. La moitié des ces femmes étaient traitées par THM. 9364 cancers du sein, dont 637 mortels, ont été diagnostiqués pendant cette période de suivi.

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

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

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

L'étude MWS a fait l'objet de plusieurs études complémentaires post-hoc réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et reprises dans une mise au point de l'Afssaps en juin 2006⁴ :

- l'étude MWS (Lancet 2005¹¹) a évalué l'impact des traitements par différents THM (oestro-progestatif continu, oestro-progestatif séquentiel, estrogène seul, tibolone) sur l'incidence de cancer de l'endomètre chez 716 738 femmes non hystérectomisées suivies pendant 3 à 4 ans. Les auteurs ont conclu : *l'utilisation d'estrogène seul ou de tibolone a augmenté le risque de survenue de cancer de l'endomètre par rapport à la non-utilisation. L'ajout d'un progestatif a permis d'annuler ce risque. Néanmoins, les associations oestro-progestatives ont augmenté le risque de survenue de cancer du sein*.
- l'étude MWS (Lancet Oncology 2006¹²) a évalué la relation entre les types histologiques de cancer du sein et la prise de THM (13 782 types histologiques de cancer étudiés).

4.2.3. E3N¹³ : THM et cancer du sein

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

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

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

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

¹⁰ Million Women Study Collaborators « Breast cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2003 ; 362 : 419-27.

¹¹ Million Women Study Collaborators « Endometrial cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2005 april 30, 365 : 1543-51.

¹² Reeves GK et al. "Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis" Lancet, October 19, 2006 :1-9.

¹³ Fournier A, Clavel-Chapelon F et al. "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort". Int J Cancer 2005 Apr 10;114(3):448-54.

L'étude E3N a fait l'objet de plusieurs publications ultérieures réalisées dans des sous-populations de patientes dont certaines ont été publiées et d'autres ont été présentées lors de congrès internationaux et reprises dans une mise au point de l'Afssaps au juin 2006¹⁴ :

- l'étude (11^{ème} congrès international sur la ménopause, Buenos Aires octobre 2005¹⁴) réalisée chez 69 647 femmes suivies pendant 7,7 ans a confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par un THM combiné comprenant un progestatif de synthèse (RR : 1,3 avec la dydrogestérone, 1,8 si le progestatif est l'acétate de chlormadinone, médrogestone, acétate de medroxyprogestérone acétate de nomégestrol, promégestone et acétate de norethistérone). Cette augmentation a été moins marquée avec la dydrogestérone comparativement aux autres progestatifs de synthèse. Les résultats ont également suggéré que le risque de cancer du sein ne serait pas augmenté chez les femmes prenant un estrogène (essentiellement par voie transdermique) associé à la progestérone micronisée et ce, quelle que soit la durée d'utilisation dans la période étudiée. Par ailleurs, une augmentation du risque a été observée avec l'utilisation d'estrogènes seuls (RR :1,4).
- l'étude E3N (Int. J. Cancer 2004¹⁵) a évalué la relation entre le poids, l'indice de masse corporel et les risques de survenue de cancer du sein chez 94 805 femmes de la cohorte E3N.
- l'étude E3N (Breast Cancer Res Treat 2007¹⁶) a évalué la relation entre le type de THM utilisé (estrogène seul, association estrogène+progestérone naturelle, association estrogène+dydrogestérone, association estrogène+autres progestatifs) et la survenue de cancer du sein chez 80 377 femmes ménopausées. Sur la base des résultats de cette étude, les auteurs préconisent l'utilisation de progestérone naturelle ou de dydrogestérone qui ne semblent pas augmenter le risque de survenue cancer du sein.

4.2.4. ESTHER : THM et risque thrombo-embolique veineux

Cette étude¹⁷ française, multicentrique cas-témoin a étudié l'influence de la voie d'administration d'estrogènes sur le risque thrombo-embolique veineux (155 cas appariés à 381 contrôles).

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

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

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

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

- l'étude ESTHER (Circulation 2005)¹⁸, a évalué l'impact de la voie d'administration d'estrogène sur le risque thrombo-embolique veineux (235 cas appariés à 554 contrôles). Cette étude a confirmé l'augmentation du risque thromboembolique

¹⁴ Afssaps – Mise au point “Le traitement hormonal de la ménopause (THM)”- Point d'étape, juin 2006.

¹⁵ Fournier a et al. “Breast Cancer Risk in Relation to Different Types of Hormone Replacement Therapy in the E3N-EPIC Cohort” Int. J. Cancer 2004, vol 114: 1-7.

¹⁶ Fournier a et al. “Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study” Breast Cancer Res Treat 2007, Accepted 15 January 2007, , in press.

¹⁷ Scarabin PY, EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group “Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk”. Lancet. 2003 Aug 9;362:428-32.

¹⁸ Straczek C, Scarabin PY et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. “Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration”. Circulation. 2005 Nov 29 : 112(22) ; 3495-500.

veineux chez les femmes recevant un estrogène par voie orale quelque soit le progestatif associé (OR : 4,3 ; IC 95 % [2,6 ; 7,2]).

- l'étude ESTHER (271 cas appariés à 610 contrôles, Circulation 2007¹⁹) a évalué l'impact de la voie d'administration d'estrogène sur le risque thrombo-embolique veineux et a confirmé l'augmentation du risque thromboembolique veineux chez les femmes recevant un THM estroprogestatif comportant un estrogène par voie orale. Le risque serait également augmenté chez les femmes utilisant un estrogène par voie transdermique en association à un dérivé norpregnane. Par contre, les résultats suggèrent que le risque ne serait pas augmenté chez les femmes recevant un estrogène par voie transdermique seul ou en association à la progestérone micronisée ou à un dérivé pregnane.

4.2.5. NURSE : THM et risque de cancer du sein

Cette étude^{20,21,22} n'est pas détaillée dans le présent avis car elle ne concerne pas les associations estroprogestatives.

4.2.6. Conclusion des publications récentes

Sur la base de certaines de ces publications, la « Mise au point de l'Afssaps en date de juin 2006⁶ », a établi que :

1/ En termes d'efficacité :

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

Prévention du risque de fracture lié à l'ostéoporose :

1/ Effet sur la densité osseuse

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

2/ Effet sur les fractures

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

Cancer colo-rectal : La WHI portant sur le traitement ECE + MPA [1] rapporte une diminution du risque de cancer colo-rectal ; cet éventuel effet protecteur du THM sur la survenue d'un

¹⁹ Canonico M et al. "Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among postmenopausal Women Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study" Circulation. 2007;115:840-845.

²⁰ Chen WY. et al. "Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer" Arch Intern Med, vol 166, may 8, 2006: 1027-1072.

²¹ Grodstein F et al. "Hormone Therapy and Coronary Heart Disease : The Role of Time since Menopause and Age at hormone Initiation" Journal of women's health, Vol 15, n°1, 2006 : 35-44.

²² Heather Eliassen et al. "Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer" JAMA, July 12, 2006—Vol 296, No. 2 193-201.

cancer colo-rectal n'est pas encore suffisamment documenté, notamment sur la durée de cette protection.

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

Cancer du sein :

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

Risque cardio-vasculaire :

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

Risque thrombo-embolique veineux

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

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions d'ACTIVELE est de 38 000 en cumul mobile annuel à novembre 2006. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions de KLIOGEST est de 29 000 en cumul mobile annuel à novembre 2006. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Pour TRISEQUENS , le très faible nombre des prescription n'est pas exploitable.

Pour NOVOFEMME, le très faible nombre des prescription n'est pas exploitable.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

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

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.

Leur rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Chez les femmes non hystérectomisées, ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prise en charge des patientes présentant des troubles du climatères seuls ou associés à de l'ostéoporose et de seconde intention dans la prévention du risque de fracture lié à l'ostéoporose post-ménopausique des patientes non symptomatiques présentant une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose.

Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique ^{23,24,25,26}

Troubles du climatère :

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

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

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

Selon l'Afssaps (Mise au point juin 2006²³), dans la prévention du risque fracturaire, le rapport efficacité/effets indésirables du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles. L'administration d'un THM pourra être néanmoins être envisagée chez la femme ménopausée à risque élevé de fractures :

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

²³ Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal substitutif » 30 janvier 2003.

²⁴ Afssaps « Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif » Communiqué de synthèse - 3 décembre 2003.

²⁵ Afssaps/Anaes « les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause » Rapport d'orientation - 11 mai 2004.

²⁶ Afssaps « Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM » Point d'étape – juin 2006.

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

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

Recommandations générales

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

• Quelle que soit l'indication, il est rappelé que :

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

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

ANNEXE 1

RISQUES LIES A L'UTILISATION DE THM

Mise au point Afssaps, juin 2006 : « http://afssaps.sante.fr/htm/10/thm_mise_aupoint.pdf »

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

Cancer du sein

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

D'après l'essai WHI²⁷, 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 invasif²⁸. 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^{29,30}. L'augmentation du risque de cancer du sein liée au THM estroprogestatif pourrait dépendre du type de THM, d'après l'étude observationnelle française E3N. L'étude suggère qu'il n'y aurait pas d'augmentation du risque lorsque le THM associe un estrogène (essentiellement par voie transdermique) à la progestérone micronisée^{31,32}. 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^{16,33,34}. Par ailleurs, dans cette même étude, il a été suggéré que la tibolone, sur une durée moyenne de suivi de 3,4 ans, augmenterait le risque de survenue du cancer de l'endomètre.

Cancer de l'ovaire

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

²⁷ Writing group for the Women's Health Initiative investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women". JAMA 2002 ; 288 : 321-333.

²⁸ Chlebowsky et al. . "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy post menopausal women (WHI)". JAMA 2003 ; 289 : 3243-53.

²⁹ Women's Health Initiative randomized trial. "effects of conjugated equine estrogen in post menopausal women with hysterectomy". JAMA 2004 ; 291 : 1701-1712.

³⁰ WHI Investigator, Stefanick et al. "Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in ostenopausal women with hysterectomy". JAMA. 2006 Apr 12 ; 295(14) : 1647-57.

³¹ Fournier A, Clavel-Chapelon F "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort". Int J Cancer 2005 Apr 10;114(3):448-54.

³² Clavel et al. "HRT and Breast cancer" 11ème congrès international sur la ménopause, Buenos Aires – octobre 2005.

³³ Anderson et al. "Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures : the Women's Health Initiative randomized trial". JAMA 2003 ; 290 : 1739-48.

³⁴ Million Women Study Collaborators « Endometrial cancer and hormone-replacement in the million women study » Lancet 2005 april 30, 365 : 1543-51.

Risque thrombo-embolique veineux

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

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

Risque cardiovasculaire

Les études randomisées HERS I et II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)^{35,36} avaient montré que le THM, administré par voie orale, ne diminuait pas les risques cardiovasculaires chez les femmes ayant une maladie coronaire.

Les données de WHI confirment que le THM estroprogestatif ne protège pas du risque d'accident coronaire et entraînerait même une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardiovasculaires. Cette augmentation du risque d'accident ischémique a été observée chez des femmes de plus de 60 ans, traitées par estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone. De même, les résultats des analyses de l'autre étude WHI montrent que le traitement par estrogènes seuls n'exerce pas d'effet protecteur sur la survenue de maladies coronariennes, en particulier chez les femmes de plus de 60 ans, et augmente le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (WHI)^{29,37}

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 THM³⁸. 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)³⁹.

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/Afssaps⁴⁰.

³⁵ Hulley et al. "Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women (HERS I)", JAMA, 1998, 280 : 605-613.

³⁶ Hulley S. et al. "Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II)". JAMA, 2002, 288 : 58-66.

³⁷ Women's Health Initiative « Conjugated Equine estrogens and coronary heart disease » Archive International of Medicine, Feb 13, 2006, 166 : 357-65

³⁸ Bath et al. "Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis". BMJ. 2005 Feb 12 ; 330(7487) : 342.

³⁹ Shumaker SA et al. "Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women : The Women's Health Initiative Memory Study (WHI)". JAMA 2003, 289 (20):2651-62.

⁴⁰ Rapport d'orientation Anaes/Afssaps - Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 11 mai 2004.