



# Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

**ORIENTATIONS GÉNÉRALES  
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS**

**11 mai 2004**

**AUDITION PUBLIQUE**

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

**ORIENTATIONS GÉNÉRALES  
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS**

## ORIENTATIONS GÉNÉRALES

---

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

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

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

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

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

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

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

▪ ***Analyse des bénéfices et des risques***

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

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

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

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

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

\* Le périmètre de l'indication correspondant à la mention « **risque fracturaire élevé** » est à parfaire en pratique. En effet, en pratique, ce risque est généralement défini à partir de la DMO (T score < -2,5) (en combinaison parfois avec les marqueurs du remodelage osseux), de facteurs de risque dits « cliniques » (dont l'existence d'une première fracture) et de facteurs de risque de chute. Or, les indications de l'ostéodensitométrie définies antérieurement par l'Anaes et les facteurs de risque fracturaire précisés par l'Afssaps<sup>1</sup> ne se chevauchent que partiellement. Ces indications et les facteurs de risque « cliniques » ou de chute devraient donc être combinés pour l'estimation du risque fracturaire. La place de la DMO et les seuils d'intervention peuvent être précisés (cf. chapitre recommandations).

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

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

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

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

---

<sup>1</sup> Recommandations à venir sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique

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

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

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

#### ▪ **Surveillance**

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

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

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

#### ▪ **Information**

Conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la femme qui consulte un médecin pour un THS a le droit d'être informée<sup>2</sup> : sur son état de santé, sur le traitement proposé, son utilité, ses conséquences, les risques fréquents et graves normalement prévisibles qu'il comporte. Ce droit qui lui est reconnu implique pour le professionnel de santé de lui fournir cette information<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup> Article L 1111-2 alinéa 1 du Code de la santé publique.

<sup>3</sup> Article L 1111-2 alinéa 2 du Code de la santé publique.

Le fait que la personne prenne elle-même la décision concernant sa santé, après discussion avec le professionnel de santé<sup>4</sup>, ne signifie pas qu'il y aurait un transfert de responsabilité du médecin à la patiente ; de la même façon, le fait de l'informer sur les risques potentiels n'a pas pour conséquence qu'au prétexte qu'elle en aurait pris connaissance, toute responsabilité du médecin serait de ce fait même exclue.

De plus, dans le cas du THS où de nouveaux risques seraient identifiés, chaque femme concernée doit en être informée<sup>5</sup> (y compris *a posteriori*).

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

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

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

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

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

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

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

---

<sup>4</sup> Article L 1111-4 du Code de la santé publique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▪ **Suivi et futures recommandations**

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

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

---

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

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

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

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

En pratique, le risque de fracture est défini à partir de la DMO (T score < -2,5) (en combinaison parfois avec les marqueurs du remodelage osseux), de facteurs de risque dits « cliniques » (dont l'existence d'une première fracture) et de facteurs de risque de chute. Pour ces différents facteurs ou scores les combinant, aucune donnée de prédiction longitudinale du risque fracturaire n'est disponible chez des femmes de 50 à 60 ans et sur le long terme. Bien que des valeurs prédictives modestes (< 20 %) aient été obtenues sur des populations plus âgées et à risque fracturaire plus élevé, la prise en compte des indications de l'ostéodensitométrie et de ces différents facteurs de risque reste l'outil essentiel d'aide à la décision. Les indications de l'ostéodensitométrie définies en 2001 par l'Anaes et les facteurs de risque fracturaire retenus par l'AFSSAPS<sup>6</sup> sont donc à combiner pour estimer le risque fracturaire.

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ***Cancer des ovaires.***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans le cas d'une femme à haut risque cardio-vasculaire<sup>7</sup>, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que le haut risque persiste (grade B).

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

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

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

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

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

---

<sup>7</sup> Une femme est à haut risque cardio-vasculaire en cas :

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

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

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

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

---

<sup>8</sup> Indications de l'ostéodensitométrie (Anaes, 2001) :

- découverte radiologique d'une fracture vertébrale sans caractère traumatique ni tumoral évident (recommandé) ;
- antécédent personnel de fracture périphérique sans traumatisme majeur (exclues les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical) (recommandé) ;
- antécédents documentés de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme et hyperparathyroïdie primitive) (recommandé) ;
- antécédents de fracture vertébrale ou du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent du 1<sup>er</sup> degré ;
- IMC < 19 kg/m<sup>2</sup> ;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ou ménopause iatrogénique ;
- antécédent de corticothérapie prolongée (> 3 mois) à la dose de corticoïde équivalent prednisone ≥ 7,5 mg/ jour ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Comité d'organisation**

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

### **Commission d'audition**

D<sup>r</sup> Annick ALPEROVITCH, présidente : épidémiologiste, PARIS

M<sup>me</sup> Annie BACHELOT : psychologue, LE KREMLIN-BICÊTRE  
M<sup>me</sup> Nicole BALMAIN : Union féminine civique et sociale, PARIS  
P<sup>r</sup> Joël BELMIN : gériatre-interniste, IVRY

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

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

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

### **Orateurs**

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

### **Modérateurs**

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

### **Recherche bibliographique**

D<sup>f</sup> Rabia BAZI : Anaes, SAINT-DENIS  
D<sup>f</sup> Marie GEORGET : Anaes, SAINT-DENIS  
M<sup>lle</sup> Maud LEFEVRE : Anaes, SAINT-DENIS  
M<sup>lle</sup> Julie MOKHBI : Anaes, SAINT-DENIS