



# HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE DE LA MÉNopause (SUITE)

## Résumé

- En 2002, un essai clinique randomisé versus placebo en double aveugle chez 16 000 femmes (essai WHI) a montré qu'une hormonothérapie substitutive de la ménopause à base d'estrogènes équins sulfoconjugués et de médroxyprogestérone entraîne un excès de risque d'événements défavorables : embolies pulmonaires, accidents coronariens, accidents vasculaires cérébraux et cancers du sein invasifs.

- Des analyses complémentaires de cet essai ont montré que, par rapport aux cancers du sein diagnostiqués dans le groupe placebo, les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe traité par l'association estroprogestative étaient similaires pour l'histologie et le grade mais de taille plus grande et à un stade plus avancé.

- Des analyses complémentaires de cet essai ont montré que l'excès de risque d'accident vasculaire cérébral est surtout le fait d'accidents ischémiques. Dans le groupe traité par l'association estroprogestative, le seul facteur de risque mis en évidence a été la prise prolongée d'un traitement hormonal substitutif avant l'inclusion dans l'essai.

- Pour le risque coronarien, aucun sous-groupe de femmes à risque n'a été mis en évidence hormis celles ayant une LDL-cholestérolémie élevée lors de l'inclusion.

- Le sous-essai WHIMS, partie de l'essai WHI, réalisé dans un sous-groupe de femmes âgées de 65 ans ou plus, sélectionnées lors de l'inclusion, a montré que, par rapport au placebo, le risque de démence est multiplié par 2 chez les femmes traitées par hormonothérapie.

- Dans l'essai britannique ESPRIT, versus placebo, le valérate d'estradiol par voie orale à la dose de 2 mg par jour n'a pas eu d'efficacité en prévention secondaire après infarctus du myocarde.

- Un suivi d'une vaste cohorte britannique (Million Women Study) a montré un risque de cancer du sein augmenté de façon statistiquement significative avec tous les types de traitement substitutif : les associations estroprogestatives (risque relatif (RR) 2,00 ; intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) 1,88-2,12), les estrogènes non associés (RR 1,30 ; IC 95 % 1,21-1,40) et la tibolone (RR 1,45 ; IC 95 % 1,25-1,68). Il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre estradiol et estrogènes équins, ni entre acétate de médroxyprogestérone et progestatifs dérivés de la nortestostérone, ni entre préparations d'estrogène orales, transdermiques et implantables, ni entre régimes continus et séquentiels.

- Une étude de cohorte suédoise et une étude cas témoins américaine ont aussi été dans le sens d'une augmentation du risque de cancer du sein lié à la prise d'un progestatif.

- Dans une petite étude épidémiologique cas-témoins française, le risque thromboembolique a paru plus élevé chez les femmes traitées par une hormonothérapie avec prise d'estradiol par voie orale que par voie transdermique.

- En pratique, la balance bénéfices-risques des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause les plus courants en France reste mal connue. Il paraît prudent de s'en tenir aux médicaments les plus éprouvés (par les essais disponibles ou par le recul d'utilisation), de surveiller attentivement les seins, de rediscuter régulièrement avec la patiente les avantages et inconvénients de son traitement.

Rev Prescrire 2004 ; 24 (246) : 25-28.

En 2002, la publication des résultats de l'essai dit WHI a marqué une étape très importante dans l'évaluation clinique des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Cet essai comparatif, randomisé, versus placebo, en double aveugle, chez 16 000 femmes, a montré qu'une hormonothérapie substitutive de la ménopause à base d'estrogènes équins sulfoconjugués et d'acétate de médroxyprogestérone n'est pas efficace en termes de prévention primaire cardiovasculaire (1,2). Au contraire, au terme d'un suivi moyen de 5,2 ans, cette association augmente le risque d'accidents cardiovasculaires graves en particulier thromboemboliques (en moyenne + 18 cas de thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires par année pour 10 000 femmes traitées). Elle augmente la fréquence du cancer du sein invasif (+ 8 cas par année pour 10 000 femmes traitées) (a,b).

En contrepartie, le traitement estroprogestatif soulage les symptômes de la carence estrogénique de la ménopause. Dans l'essai WHI, le traitement utilisé pendant environ 5 ans apporte un bénéfice en prévention des fractures ostéoporotiques (5 fractures de hanche évitées chaque année pour 10 000 femmes traitées), sans information à plus long terme (3).

Quelles données cliniques importantes ont été publiées depuis lors ? En quoi le choix d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause est-il mieux éclairé ?

Voici les principaux résultats un an après notre synthèse sur le sujet. ▶▶

a- Une analyse du nombre de cancers de l'ovaire après 5,6 ans de suivi n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (réf. 17). D'autre part, davantage de femmes traitées par association estroprogestative ont subi une biopsie de l'endomètre, 33 % versus 6 % dans le groupe placebo ;  $p < 0,001$ , sans différence pour le nombre de cancer de l'endomètre entre les groupes.

b- Lors de l'analyse initiale à 5,2 ans de l'essai WHI, dans le groupe traité, l'augmentation des risques d'infarctus du myocarde et décès coronarien, accident vasculaire cérébral, "thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire", embolie pulmonaire et cancer du sein invasif, et la diminution des risques de cancer colorectal, fracture de hanche, fracture vertébrale symptomatique et fracture ostéoporotique en général étaient statistiquement significatives. Cependant, après ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples, seules les différences sur les critères "thrombose veineuse profonde + embolie pulmonaire" et "fracture ostéoporotique en général" sont restées statistiquement significatives (réf. 1).

### Essai WHI : excès de cancer du sein à un stade avancé

Au cours de l'essai WHI, chez des femmes âgées en moyenne de 63 ans à l'inclusion et suivies pendant 5,2 ans en moyenne, un excès de 8 cancers du sein invasif pour 10 000 femmes traitées pendant une année a conduit à l'arrêt de l'essai. Une nouvelle analyse après un suivi moyen de 5,6 ans a précisé ces résultats (c)(4).

L'écart entre les deux groupes est apparu après la quatrième année de traitement. Puis, le risque a augmenté avec la durée de l'exposition.

Par rapport au groupe placebo, les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe traité par l'association estroprogestative étaient similaires pour l'histologie et le grade, mais de taille plus grande (1,7 cm versus 1,5 cm ;  $p=0,04$ ) et à un stade plus avancé : envahissement régional ou métastasé (25,4 %, versus 16 % ;  $p=0,04$ ) (4). Selon des analyses complémentaires, le risque d'excès de cancer du sein a été plus important chez les femmes ayant reçu un traitement hormonal substitutif dès avant l'essai.

### Essai WHI : excès d'accidents cérébraux ischémiques

Une autre analyse a porté sur les accidents cardiovasculaires au cours de l'essai WHI après un suivi de 5,6 ans (4).

**Accidents cérébraux ischémiques.** Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux observés a été en moyenne de 31 par année pour 10 000 femmes traitées par l'association estroprogestative, versus 24 dans le groupe placebo (différence statistiquement significative). Le risque relatif est de 1,31, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de 1,02-1,68.

Dans environ 80 % des cas, il s'agissait d'un accident ischémique : en moyenne 26 cas par année pour 10 000 femmes versus 18 sous placebo (différence statistiquement significative). Environ 15 % étaient des accidents hémorragiques, sans différence statistiquement significative entre les groupes mais la puissance statistique est faible sur ce point.

Les analyses de sous-groupes déterminées a posteriori ont été nombreuses. L'excès de risque a été retrouvé en l'absence d'hypertension artérielle ou d'antécédent de maladie cardiovasculaire, et avant 60 ans. Le seul facteur de risque suggéré est un traitement substitutif prolongé avant l'essai (5).

Le risque cumulé d'accident vasculaire

cérébral a commencé à différer entre les groupes durant la deuxième année de traitement, et l'écart s'est maintenu ensuite au cours du suivi (1,5).

**Essai WHI : absence de prévention cardiovasculaire confirmée.** Pour ce qui est du risque coronarien, les analyses de sous-groupes multiples de l'essai WHI ne mettent pas en évidence un groupe de femmes à risque, hormis celles ayant une LDL-cholestérolémie élevée lors de l'inclusion (6).

### Essai WHIMS : risque de démence multiplié par 2

L'essai dit WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) a été organisé au sein de l'essai WHI, pour les femmes âgées de 65 ans ou plus. 39 des 40 centres WHI ont accepté de participer à l'essai WHIMS (7,8). 4 532 femmes ayant 65 ans ou plus, indemnes de "démence probable" selon la définition de la classification américaine DSM IV, ont été incluses.

**Après un an de traitement.** Après un suivi moyen de 4 ans, le diagnostic de "démence probable" a été porté chez 40 femmes du groupe traité par l'association estroprogestative (45 pour 10 000 femmes par année) versus 21 femmes du groupe placebo (22 pour 10 000 femmes par année). Le risque a donc été multiplié par 2, avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,21-3,48 (différence statistiquement significative). L'augmentation moyenne du risque en valeur absolue est de 23 cas pour 10 000 femmes traitées pendant une année (7).

Le risque cumulé de démence a commencé à différer entre les groupes 1 an après la randomisation, et l'écart s'est maintenu ensuite.

La maladie d'Alzheimer a été la cause la plus fréquente (20 cas sous hormonothérapie versus 12 cas sous placebo) (d).

**Altérations cognitives.** À noter par ailleurs, qu'en moyenne, l'état cognitif, apprécié par le score de l'échelle Mini Mental State Examination (MMSE) modifiée, s'est légèrement amélioré dans les deux groupes durant l'essai, mais que cette amélioration a été moins marquée sous hormonothérapie que sous placebo (différence statistiquement significative) (8).

Des analyses a posteriori des patientes incluses dans l'essai HERS (e), chez 2 763 femmes, n'ont pas montré de différence des fonctions cognitives après 4 ans sous association estroprogestative versus placebo (9). Une différence est apparue

en défaveur de l'hormonothérapie : sur un test de fluidité verbale, le score a été diminué par rapport au placebo ( $p=0,02$ ) mais le niveau de preuves est faible du fait de la multiplicité des comparaisons testées.

### Après infarctus du myocarde, l'estradiol oral n'a pas d'effet préventif établi (essai ESPRIT)

L'essai randomisé britannique ESPRIT (f) a comparé en double aveugle 2 mg par jour de *valérate d'estradiol* par voie orale versus placebo, sans traitement progestatif associé, chez 1 017 femmes, d'âge moyen 62,6 ans, convalescentes après un infarctus du myocarde. La plupart des femmes ont été recrutées pendant l'hospitalisation, et ont commencé le traitement le jour de la sortie (10).

L'estradiol est l'estrogène présent dans la quasi totalité des spécialités commercialisées en France dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (11).

La fréquence de récurrence d'infarctus du myocarde n'a pas été différente entre les deux groupes à 24 mois : 12 % dans les deux groupes.

Aucune différence statistiquement significative n'est apparue non plus sur le nombre de décès quelle qu'en soit la cause.

Ces résultats concernant l'estradiol sont similaires à ceux de l'essai HERS, qui avait évalué une association estroprogestative à base d'estrogènes équins sulfoconjugués et de *médroxyprogestérone* (11).

### Cohorte "Million Women Study" : excès de cancer du sein

Les études d'observation sont d'un niveau de preuves moins élevé que les essais comparatifs randomisés, car les traitements ne sont pas attribués au hasard. Les groupes comparés diffèrent par le traitement étudié mais aussi par d'autres caractéristiques, plus ou moins mal cernées, qui sont à l'origine de biais. Mais elles ont valeur d'orientation, faute de mieux.

### Excès de cancers du sein surtout lié à l'association d'un progestatif

Toutes les femmes britanniques âgées de 50 ans à 64 ans ont été invitées à une mammographie gratuite tous les 3 ans (12). Une étude de cohorte britannique a inclus plus d'un million de femmes sans antécédent de cancer du sein, qui ont accepté une mammographie entre 1996 et 2001 et qui ont répondu à un questionnaire à cette occasion. Dans l'étude Million Women Study, les femmes ont été interrogées une

seule fois en début d'étude sur leur traitement substitutif. Des données sur les cancers du sein et les décès ont été obtenues pour ces femmes à partir d'un registre national, avec un suivi moyen de 2,6 ans pour l'incidence des cancers et de 4,1 ans pour la mortalité (g).

La moitié des femmes prenaient une hormonothérapie : 41 % un estrogène non associé, 50 % une association estroprogestative, 6 % la *tibolone*, 3 % un traitement autre ou non précisé.

Par rapport aux femmes qui n'en avaient jamais utilisé, les femmes traitées par une hormonothérapie substitutive de la ménopause au moment de la réponse au questionnaire ont eu un risque plus élevé de cancer du sein invasif (RR 1,66 ; IC 95 % 1,58-1,75). Le risque était augmenté de façon statistiquement significative avec tous les types de traitement, davantage pour les associations estroprogestatives (RR 2,00 ; IC 95 % 1,88-2,12), que pour les estrogènes non associés (RR 1,30 ; IC 95 % 1,21-1,40) ou la *tibolone* (RR 1,45 ; IC 95 % 1,25-1,68) (h).

**L'excès de cancers augmente avec la durée d'utilisation.** Pour les femmes traitées lors de l'inclusion, le risque de cancer du sein a été plus important lorsque le traitement était pris depuis plusieurs années.

Par rapport à l'absence de traitement hormonal, l'excès de risque de cancer du sein calculé pour 10 000 femmes traitées a été en moyenne de : 15 cas supplémentaires avec 5 ans d'estrogènes non associés ; 50 cas avec 10 ans d'estrogènes non associés ; 60 cas avec 5 ans d'association estroprogestative ; 190 cas avec 10 ans d'association estroprogestative. Autrement dit, on peut prévoir, à partir de ces données, un cas de cancer du sein supplémentaire pour 167 femmes traitées par une association estroprogestative pendant 5 ans, ou un cas pour 53 femmes traitées pendant 10 ans (12,13).

**Pas de différence observée selon le type d'estrogène ou de progestatif.** Il n'est pas apparu de différence de risque selon les spécialités utilisées ou leurs doses : pas de différence entre l'*estradiol* et les estrogènes équinés ; pas de différence selon le type de progestatif (*médoroxyprogesterone*, ou dérivés de la *nortestostérone* tels que la *noréthistérone* ou le *lévonorgestrel*) ; pas de différence entre les voies d'administration orales, transdermiques ou implantables (i), pas de différence entre les régimes continus ou séquentiels.

**Des essais comparatifs sont indispensables.** Comme avec toutes les études d'observation, de nombreux biais affaiblissent le niveau de preuves de l'étude Million Women Study. On ne connaît guère les différences entre les caractéristiques des femmes prenant une hormonothérapie et celles n'en prenant pas. Ainsi, on ne sait pas si elles ont été suivies et prises en charge de la même manière, ni si le risque de cancer a influencé le choix.

Des essais cliniques comparatifs évaluant les principales hormonothérapies de la ménopause utilisées en Europe sont indispensables pour y voir plus clair.

### Deux autres études en faveur d'un lien entre cancer du sein et progestatifs

Le risque de cancer du sein accru sous progestatif mis en évidence dans l'étude britannique Million Women Study est corroboré par 2 autres études épidémiologiques menées dans d'autres pays.

**Cohorte suédoise.** Une cohorte suédoise d'environ 30 000 femmes âgées de 25 ans à 65 ans a été constituée de 1990 à 1992 et suivie jusqu'en décembre 2001 à partir des données de registres de cancer ou de décès (14). Chez les 8 357 femmes ayant eu une ménopause naturelle, l'utilisation prolongée d'*estradiol*/non associé n'a pas été associée à un excès de cancers du sein (type non précisé), contrairement aux associations estroprogestatives continues ou séquentielles.

Le risque cumulatif de cancer du sein chez une femme de 50 ans prenant une association estroprogestative depuis plus de 4 ans a été estimé à 7 % à 10 ans (IC 95 % : 5,4-11,4 %) versus 2 % (IC 95 % : 1,6 %-2,9 %) pour une femme n'ayant jamais pris d'hormonothérapie (14).

**Étude cas-témoins américaine.** 975 femmes âgées de 65 ans à 79 ans ayant un cancer du sein invasif ont été comparées à 1 007 témoins (15). L'utilisation prolongée d'une hormonothérapie contenant un progestatif séquentiel ou continu a été associée à un risque de cancer du sein multiplié par 1,7 (IC 95 % 1,3-2,2). Le risque estimé a été multiplié par 2,7 pour les carcinomes lobulaires invasifs (IC 95 % 1,7-4,3), par 1,5 fois pour les carcinomes canaux invasifs (IC 95 % 1,1-2,0). Le risque a augmenté avec la durée d'utilisation (15).

Il n'est pas apparu d'excès de cancer du sein sous estrogène non associé.

### Le risque thromboembolique est-il moindre par voie transdermique ?

Au-delà des arguments physiopathologiques (j), les données cliniques concernant le risque thromboembolique de l'*estradiol* administré par voie transdermique sont encore peu nombreuses.

Une étude cas-témoins, menée en France dans 7 centres hospitaliers, a recruté de 1999 à 2002, 155 cas consécutifs de premier épisode thromboembolique jugé idiopathique (dont 92 embolies pulmonaires) chez des femmes de 45 ans à 70 ans, comparées à 381 témoins (16). Les témoins ont été recrutés durant le même temps, appariés par centre, âge (sur 2 ans), date d'hospitalisation, lieu de résidence, hypertension artérielle, obésité, diabète, ayant une pathologie non liée à une prise d'estrogène, sans connaissance d'une exposition aux estrogènes.

32 cas (21 %) et 27 témoins (7 %) prenaient une estrogénotherapie substitutive de la ménopause par voie orale, 30 cas (19 %) et 93 témoins (24 %) par voie transdermique. Un progestatif était souvent associé. La plupart des patientes prenaient du *17 β estradiol*. 2 cas prenaient des *estrogènes équinés conjugués* (versus aucun témoin). Le risque de throm- ▶▶

c- La surveillance comportait notamment chaque année un examen clinique des seins et un examen mammographique (réf. 1).

d- Les autres causes de démences ont été les démences vasculaires (5 cas versus 1 cas), les types mixtes (5 cas versus 3 cas), les hydrocéphalies à pression normale (2 cas versus 0), la maladie de Parkinson (0 versus 1 cas), la démence de type frontal (2 cas versus 0), la démence liée à l'alcool (1 cas versus 0), autre type ou cause inconnue (5 cas versus 4 cas) (réf. 7).

e- HERS : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (réf. 10).

f- ESPRIT : the ESTrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (réf. 9).

g- Un échantillon de plus de 12 000 participantes ont été interrogées 2,8 ans en moyenne après l'inclusion : 22 % des utilisatrices avaient arrêté l'hormonothérapie, mais 11 % des femmes non utilisatrices à l'inclusion avaient débuté une hormonothérapie (réf. 12).

h- La *tibolone* est un stéroïde de synthèse aux propriétés progestatives, estrogéniques et androgéniques. L'analyse de son dossier d'évaluation clinique nous avait amenés à conclure en 2001 « pas d'accord » avec sa commercialisation, faute d'étude rigoureuse des risques potentiels de cancers du sein et de l'endomètre, et des risques cardiovasculaires, et ce, malgré une dizaine d'années de commercialisation dans divers pays d'Europe (réf. 18).

i- Au Royaume-Uni, l'*estradiol* sous forme d'implant est commercialisé dans cette indication (réf. 19).

j- Les arguments physiopathologiques ne sont pas toujours superposables aux résultats cliniques. Ainsi, au moment de la commercialisation des progestatifs de troisième génération, désogestrel et gestodène, dans des associations estroprogestatives contraceptives, des études montraient des variations quasi nulles de différents facteurs biologiques (lipides, coagulation, glycorégulation), ce qui laissait espérer un moindre risque thromboembolique comparé aux contraceptifs oraux alors disponibles. Des données de pharmacovigilance ont ensuite mis en évidence qu'en réalité ils augmentent le risque thromboembolique (réf. 20a22).

► buse veineuse a paru multiplié par 3,5 pour la voie orale (IC 95 % 1,8-6,8) et non modifié pour la voie transdermique (IC 95 % 0,5-1,6). Aucune différence de risque n'est apparue selon que l'estrogène était seul ou associé à un progestatif.

Les études cas-témoins sont sujettes à de nombreux biais qu'il est difficile de cerner. On ne peut exclure que la population traitée par estrogènes par voie orale soit différente de celle traitée par voie transdermique, sur des critères liés au risque de thrombose, ou sur l'attitude diagnostique ou de prise en charge d'éventuelles thromboses en ambulatoire.

### Conclusion provisoire

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause le mieux évalué par des essais comparatifs reste celui de l'étude WHI associant des *estrogènes équinés sulfoconjugués* et de l'*acétate de médroxyprogestérone* par voie orale. Comme les *estrogènes équinés sulfoconjugués*, l'*estradiol* n'a pas non plus d'effet préventif cardiovasculaire.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est efficace sur les symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur.

Mais il entraîne un surcroît de risque de cancer du sein, croissant avec les années; ce risque est en partie lié au progestatif, sans différence patente entre les progestatifs, sans différence patente entre les traitements continus et séquentiels. La *tibolone* aussi est associée à une augmentation de risque de cancer du sein. En cas d'hystérectomie, il n'y a aucune raison d'ajouter un progestatif à l'estrogène. En l'absence d'hystérectomie, il n'y a pas de données solides, quant au risque de cancer du sein ou de l'endomètre, pour choisir entre progestatif continu ou séquentiel.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause n'a pas d'effet cognitif bénéfique, au contraire. Il augmente le risque thromboembolique veineux. Les arguments d'un plus faible risque embolique associé à la voie transdermique sont de faible niveau de preuves, à confirmer par des essais cliniques comparatifs.

En pratique, la balance entre les bénéfices et les risques des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause les plus courants en France reste mal connue. Il paraît prudent de s'en tenir aux médicaments les plus éprouvés (par les essais disponibles ou par le recul d'utilisation (k)), de surveiller attentivement les seins et l'appareil cardiovasculaire, d'informer les patientes et de rediscuter régulièrement avec la patiente les avantages et incon-

véniants de son traitement. Pour leur part, fin 2003, plusieurs agences du médicament, en particulier les agences française, européenne et britannique ont conseillé de restreindre l'emploi de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause au traitement symptomatique, et à titre préventif seulement dans certaines situations particulières de prévention de l'ostéoporose chez des femmes à risque fracturaire élevé (23,24,25). Elles n'ont pas détaillé les conditions d'arrêt, progressif ou non, des traitements en cours.

À suivre.

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction ©La revue Prescrire**

.....  
k- L'acétate de médroxyprogestérone était déjà commercialisé en France dans les années 1960, sous un dosage de 10 mg, sans indication explicite comme traitement hormonal substitutif de la ménopause (réf. 26).

### Recherche documentaire

**Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales et des Current Contents-Clinical Medicine mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Nous avons également recherché les principales synthèses sur l'hormonothérapie substitutive de la ménopause par l'interrogation des bases de données Medline (1996-October week 4, 2003), Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1995-4<sup>th</sup> quarter 2003) et Cochrane (2003, issue 4), et par la consultation, mise à jour le 30 octobre 2003, des sites internet des organismes suivants : AHRQ, ANAES, BML, INAHTA, Infobanque AMC, NGC, NICE, NIH, SIGN.**

- 1- Prescrire Rédaction "Hormonothérapie substitutive de la ménopause : des risques cardiovasculaires" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (235) : 27-33.
- 2- Prescrire Rédaction "Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer : attention au sein" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (235) : 28.
- 3- Cauley JA et coll. "Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial" *JAMA* 2003 ; **290** (13) : 1729-1738.
- 4- Chlebowski RT et coll. "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative randomized trial" *JAMA* 2003 ; **289** (24) : 3243-3253.
- 5- Wassertheil-Smoller S et coll. "Effect of Estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative : a randomized trial" *JAMA* 2003 ; **289** (20) : 2673-2684.
- 6- Manson JE et coll. "Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease" *N Engl J Med* 2003 ; **349** (6) : 523-534.
- 7- Shumaker SA et coll. "Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial" *JAMA* 2003 ; **289** (20) : 2651-2662.
- 8- Rapp SR et coll. "Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial" *JAMA* 2003 ; **289** (20) : 2663-2672.
- 9- Grady D et coll. "Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function : the Heart and

Estrogen/Progestin Replacement Study" *Am J Med* 2002 ; **113** : 543-548.

10- The Espirit team "Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women : a randomised placebo controlled trial" *Lancet* 2002 ; **360** (9350) : 2001-2008.

11- Prescrire Rédaction "Médicaments du traitement hormonal substitutif de la ménopause : peu de critères de choix" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (242) : 610-613.

12- Million women study collaborators "Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study" *Lancet* 2003 ; **362** : 419-427.

13- Lagro-Janssen T et coll. "Breast cancer and hormone-replacement therapy : up to general practice to pick up the pieces" *Lancet* 2003 ; **362** : 414-415.

14- Olsson HL et coll. "Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden" *Cancer* 2003 ; **97** (6) : 1387-1392.

15- Li CI et coll. "Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer" *JAMA* 2003 ; **289** (24) : 3254-3263.

16- Scarabin PY et coll. "Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk" *Lancet* 2003 ; **362** : 428-432.

17- Anderson GL et coll. "Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative randomized trial" *JAMA* 2003 ; **290** : 1739-1748.

18- Prescrire Rédaction "tibolone (Livial®). Ménopause : les associations estroprogestatives restent la référence" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (223) : 807-811.

19- "Estradiol for implants". In : "British National Formulary" British Medical Association-Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London. Site internet <http://www.bnf.org> consulté le 21 octobre 2003 (sortie papier disponible : 1 page).

20- Prescrire Rédaction "désogestrel+éthynylestradiol-Mercilon®" *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (103) : 8.

21- Prescrire Rédaction "gestodène+éthynylestradiol-Moneva®, Minulet®" *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (110) : 398.

22- Prescrire Rédaction "Les contraceptifs oraux dits de 3<sup>e</sup> génération augmentent le risque thromboembolique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (160) : 215-217.

23- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif" 3 décembre 2003 + "Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) - décembre 2003". Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 10 décembre 2003 (sortie papier disponible : 7 pages).

24- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products "EMA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy" 3 décembre 2003. Site internet <http://www.emea.eu.int> consulté le 10 décembre 2003 (sortie papier disponible : 2 pages).

25- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency "Further advice on safety of hormone replacement therapy (HRT)" 3 décembre 2003 + "Hormone replacement therapy (HRT) : latest safety update (updated 3 December 2003)" 3 décembre 2003. Site internet <http://www.mhra.gov.uk> consulté le 10 décembre 2003 (sortie papier disponible : 18 pages).

26- "Farlutal". In : "Dictionnaire Vidal", Paris 1968 : 535.

DCI	France	Belgique	Suisse
<b>estradiol valérate</b> (oral)	PROGYNOVA® ou autre	ESTROFEM® ou autre	PROGYNOVA®
<b>estrogènes conjugués équinés</b>	PREMARIN®	PREMARIN®	PREMARIN® ou autre
<b>médroxyprogestérone</b> 2,5 mg	—	—	PRODAFEM®
<b>tibolone</b>	LIVIAL®	LIVIAL®	LIVIAL®