AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

estradiol, estriol, tibolone, acétate de cyprotérone, dydrogestérone, lévonorgestrel, médrogestone, médroxyprogestérone, acétate de noréthistérone, progestérone

SPECIALITES INDIQUEES DANS LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE*,

capsule molle orale ou vaginale, comprimé, comprimé enrobé, comprimé pelliculé, comprimé sécable, dispositif transdermique, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse

Réévaluation sur saisine ministérielle

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- **Ménopause**
- **Femme adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

*** Spécialités concernées** : ACTIVELLE 1 mg/ 0,5 mg, CLIMASTON 1 mg / 5 mg, 1 mg/ 10 mg, 2 mg/ 10 mg, CLIMENE, COLPRONE 5 mg, DERMESTRIL 25 µg/24h, 50 µg/24h, 100 µg/24h, DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24h, 50 µg/24h, 75 µg/24h, DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg, DUPHASTON 10 mg, ESTREVA 0,1 %, FEMSEPT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h, FEMSEPTCOMBI 50 µg/10 µg/24 heures, FEMSEPTEVO 50 µg/7 µg/24 heures, KLIOGEST 2 mg/ 1 mg, LIVIAL 2,5 mg, NOVOFEMME 1 mg/1 mg, OESTRODOSE 0,06 %, OROMONE 1 mg, 2 mg, PHYSIOGYNE 1 mg, PROVAMES 1 mg, 2 mg, THAIS 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures, THAISSEPT 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures, TRISEQUENS 2 mg/ 2 mg-1 mg/ 1 mg, UTROGESTAN 100 mg, 200 mg

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans :

- **« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées »** pour ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DERMESTRIL (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), DUOVA (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), ESTREVA (estradiol), FEMSEPT (estradiol), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OESTRODOSE (estradiol), OROMONE (estradiol hémihydraté), PROVAMES (estradiol hémihydraté), THAIS (estradiol), THAISSEPT (estradiol) et TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone)
- **« Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose »** pour ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OESTRODOSE (estradiol), OROMONE (estradiol hémihydraté), PROVAMES (estradiol hémihydraté) et TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone)
- **« Correction des symptômes liés à la carence œstrogénique lors des insuffisances ovariennes primitives ou secondaires naturelles ou artificielles, dans le cadre d'un traitement de courte durée »** pour PHYSIOGYNE (estriol)
- **« Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène) »** pour DUPHASTON (dydrogestérone)
- **« Préménopause, traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique) »** pour UTROGESTAN (progestérone) voie orale, voie vaginale

Avis défavorable au remboursement dans :

- **« Cycle artificiel en association avec un estrogène »** pour COLPRONE (médrogestone)
- **« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an »** pour LIVIAL (tibolone)

Place dans la stratégie thérapeutique

Le risque cardiovasculaire est le principal risque pour la santé des femmes en période de ménopause. Dans la tranche d'âge 40-54 ans, plus d'une femme sur 10 présente un niveau de santé cardiovasculaire dégradé. Les facteurs de risque cardiovasculaire au moment de la ménopause sont l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique, une mauvaise alimentation, un cholestérol élevé, le tabac, et la sédentarité. L'alcool, consommé en excès, aggrave les symptômes de la ménopause et figure parmi les facteurs de risque de cancer du sein. En dehors de la décision de prescrire ou pas un THM, il est primordial que les femmes soient informées sur ces facteurs de risque, et, le cas échéant, modifient leurs habitudes en évitant les comportements à risque (tabac, alcool, etc.) et adoptent une hygiène de vie qui contribuera favorablement à la prise en charge des symptômes de la ménopause.

Compte tenu de leur efficacité, qui n'est pas remise en cause, notamment sur les bouffées vaso-motrices et sur l'os, les THM ont une place dans la stratégie thérapeutique des troubles du climatère et dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, mais leur utilisation ne peut pas être recommandée pour toutes les femmes compte tenu de leur profil de tolérance comportant de multiples risques touchant différents organes : système veineux, cardiovasculaire, sein, ovaire, endomètre.

Il ressort des données disponibles que l'administration d'estrogènes par voie cutanée serait moins à risque thrombo-embolique, et moins à risque d'AVC par rapport à l'administration par voie orale. Ces résultats, qui penchent vers une utilisation préférentielle de la voie cutanée par rapport à la voie orale, sont

toutefois d'un niveau de preuve peu robuste. Par ailleurs, les RCP des spécialités concernées n'établissent pas de différence de risques entre les 2 voies d'administration.

La décision de prescrire un traitement hormonal de la ménopause implique une évaluation rigoureuse, initiale et *a minima* annuelle, de leur balance bénéfices/risques au regard des caractéristiques de la femme ménopausée, prenant en compte notamment l'âge de survenue de la ménopause, le délai depuis la survenue de la ménopause, la présence d'antécédents et l'identification de facteurs de risque en rapport avec les effets cardiovasculaire (AVC), veineux, carcinologiques du THM.

Suite à l'identification, depuis la précédente réévaluation, du risque de méningiome en lien avec l'utilisation de certains progestatifs, à savoir l'acétate de chlormadinone, le nomégestrol, la médrogestone, ceux-ci n'ont plus de place dans la prise en charge des femmes ménopausées. Le risque de méningiome augmentant significativement avec l'âge, la période de la ménopause est considérée comme la plus à risque. L'identification de ce nouveau risque avec certains progestatifs a pour conséquence la nécessité de le prendre en compte lors de la prescription d'un progestatif, même si celui-ci n'est pas identifié comme étant à risque de méningiome chez la femme ménopausée. Certains progestatifs comportent des mises en garde et contre-indications en lien avec le risque de méningiome.

Les associations estro-progestatives et les progestatifs indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause en association avec un estrogène sont recommandés chez les femmes non hystérectomisées, en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, les préconisations formulées par la Commission dans son avis de réévaluation du 18 mai 2014 restent d'actualité, à savoir :

- de bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente,
- de prescrire ces traitements dans le respect de leurs mises en garde et contre-indications,
- avant d'instaurer ou de réinstaurer 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, etc.) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité, afin de décider de la poursuite ou non du traitement.

Troubles du climatère

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

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

	Prévention de l'ostéoporose post ménopausique Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, les traitements estrogéniques ou estro-progestatifs de la ménopause sont indiqués chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. Ils sont recommandés en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score de densité osseuse bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements. **Ménopause précoce** Lorsque ces traitements sont prescrits dans le cadre d'une ménopause précoce congénitale ou acquise : – la dose d'estrogène doit être suffisante pour pallier la carence estrogénique et prévenir le risque associé d'ostéoporose, – une suspension temporaire annuelle du traitement n'est pas nécessaire. Dans ces différentes situations, la durée optimale de traitement par THM ne peut être définie. Par ailleurs, les données disponibles sont en faveur d'une prescription au plus près du diagnostic de la ménopause afin d'optimiser le bénéfice osseux. La transition ménopausique, qui est un phénomène progressif et d'une durée variable, peut rendre difficile le diagnostic de ménopause. En raison du risque de méningiome identifié avec la médrogestone pour la spécialité COLPRONE (médrogestone) et en raison du profil de tolérance cardiovasculaire (notamment à risque d'AVC) de la spécialité LIVIAL (tibolone), ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de la ménopause.
Service médical rendu (SMR)	ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DERMESTRIL (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), DUOVA (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), DUPHASTON (dydrogestérone), ESTREVA (estradiol), FEMSEPT (estradiol), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OESTRODOSE (estradiol), OROMONE (estradiol hémihydraté), PROVAMES (estradiol hémihydraté), THAIS (estradiol), THAISSEPT (estradiol) et TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) : ➔ **IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM. PHYSIOGINE (estriol) : ➔ **MODERE** dans le périmètre de l'AMM. COLPRONE (médrogestone) et LIVIAL (tibolone) : ➔ **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles. Auparavant il était important pour LIVIAL (tibolone).
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Un progrès thérapeutique des formes cutanées par rapport aux formes orales.** **Pas de progrès thérapeutique des formes orales.** Compte tenu :

	– du recul d'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause et de l'ensemble des données disponibles qui ne remettent pas en cause l'efficacité à court terme des THM sur les symptômes climatériques de la ménopause ainsi qu'à plus long terme leur bénéfice osseux, – de cette efficacité à mettre en regard avec les risques multiples de ces traitements, qui ont différentes cibles : cardiovasculaire, thrombo-embolique veineuse, carcinologique sur le sein (avec une confirmation de ce risque depuis la précédente réévaluation par la Commission en 2014), l'ovaire, l'endomètre, – de publications suggérant qu'il pourrait exister une différence d'effet entre la voie orale et la voie transdermique, notamment le risque de maladie thrombo-embolique ou de survenue d'accident vasculaire cérébral qui serait moindre avec la voie cutanée versus la voie orale ; toutefois les résumés des caractéristiques des produits des spécialités concernées ne reflètent pas ces différences, – du risque de méningiome, qui a été nouvellement identifié avec certains progestatifs (chlormadinone, nomégestrol, médrogestone), ne constituant pas, en l'état actuel des connaissances, un signal pour les progestatifs utilisés dans le THM, à savoir l'acétate de cyprotérone (au dosage de 1 mg, cette molécule ayant été identifiée à risque de méningiome au dosage de 25 mg), l'acétate de médroxyprogestérone (au dosage de 2,5 mg ou 5 mg, cette molécule ayant été identifiée à risque de méningiome au dosage de 150 mg), la dydrogestérone, la progestérone, le lévonorgestrel ; le RCP des spécialités à base de dydrogestérone et d'acétate de cyprotérone comporte des mises en garde et contre-indications en rapport avec ce risque, nécessitant sa prise en compte lors de la décision de prescrire un progestatif, quel qu'il soit, chez la femme ménopausée, **la Commission considère que :** **DERMESTRIL (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), ESTREVA (estradiol), FEMSEPT (estradiol), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), OESTRODOSE (estradiol), THAIS (estradiol) et THAISSEPT (estradiol) apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux formes orales.** **ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DUPHASTON (dydrogestérone), DUOVA (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OROMONE (estradiol hémihydraté), PHYSIOGYNE (estriol), PROVAMES (estradiol hémihydraté), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) et UTROGESTAN (progestérone) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.** **LIVIAL (tibolone) et COLPRONE (médrogestone) : Sans objet**.
Population cible	La population cible est estimée au maximum entre 5 millions et 6,3 millions de femmes. LIVIAL (tibolone), COLPRONE (médrogestone) : Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte 9
1.1 Évaluations antérieures par la Commission 9
1.1.1 Avis de réévaluation du 28 mai 2014 9
1.1.2 Réévaluations de certains progestatifs à risque de méningiome 10
1.2 Périmètre de la réévaluation 10
1.2.1 Spécialités à base d'estradiol par voie transdermique 10
1.2.2 Spécialités à base d'estrogènes par voie orale 11
1.2.3 Spécialités à base d'estro-progestatif par voie transdermique 11
1.2.4 Spécialités à base d'estro-progestatif par voie orale 11
1.2.5 Spécialités à base de progestatif par voie orale 11
1.3 Estrogènes et progestatifs indiqués dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause 12
1.3.1 Estrogènes 13
1.3.2 Progestatifs 13
2. Environnement médical 13
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 13
2.2 Prise en charge actuelle 16
2.2.1 Place dans la stratégie thérapeutique définie dans l'avis de la CT du 18 mai 2014 16
2.2.2 Absence de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la ménopause de progestatifs à risque de méningiome 17
2.2.3 Consensus d'experts - Société Française d'Hypertension Artérielle (2018) 17
2.2.4 Recommandations du CNGOF et du GEMVi (2021) 18
2.3 Couverture du besoin médical 24
3. Synthèse des données 25
3.1 Données disponibles 25
3.1.1 Données cliniques précédemment évaluées et conclusions de l'avis de la Commission du 28 mai 2014 25
3.1.2 Données cliniques identifiées dans le cadre de la présente réévaluation 28
3.2 Synthèse des données d'efficacité 34
3.2.1 Troubles vasomoteurs 34
3.2.2 Effets osseux 35
3.2.3 Qualité de vie 35
3.3 Profil de tolérance 35
3.3.1 Données de tolérance 35
3.3.2 Données issues du RCP 45
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) 51
3.3.4 Autres informations 52
3.4 Synthèse des données d'utilisation 53

3.5 Modification du parcours de soins 54
3.6 Programme d'études 54

4. Discussion 54

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 61
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 61
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 63
5.3 Service Médical Rendu 63
5.3.1 Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées 63
5.3.2 LIVIAL (tibolone) 64
5.3.3 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. 65
5.3.4 COLPRONE (médrogestone) 66
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 67
5.5 Population cible 68
5.6 Demande de données 68
5.7 Autres recommandations de la Commission 69

6. Annexes 70
6.1 Annexe 1 : informations réglementaires 70
6.2 Annexe 2 : indications AMM 76
6.2.1 Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées 76
6.2.2 Ostéoporose post ménopausique 78
6.3 Annexe 3 : recherche bibliographique 79
6.4 Annexe 4 : extraits des recommandations du CNGOF et du GEMVi 81
6.4.1 Maladie thromboembolique veineuse 81
6.4.2 Infarctus du myocarde[19] 81
6.4.3 Accident vasculaire cérébral[32] 82
6.4.4 Cancer de l'endomètre 82
6.4.5 Cancer du sein[204] 82
6.4.6 Cancer de l'ovaire[204] 82
6.4.7 Mortalité globale[204] 83
6.5 Annexe 5 : données d'utilisation fournies par les laboratoires 84
6.5.1 LIVIAL (tibolone) 84
6.5.2 DERMESTRIL, DERMESTRIL SEPTEM (estradiol) 84
6.5.3 OESTRODOSE, THAIS, THAISSEPT (estradiol) 84
6.5.4 CLIMENE (acétate de cyprotérone, estradiol) 85
6.5.5 ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) 85

6.5.6 DUOVA (estradiol, médroxyprogestérone) 85
6.5.7 UTROGESTAN (progestérone) 85

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

1. Contexte

Il s'agit d'une réévaluation des spécialités indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (THM), suite à une saisine du ministère de la santé en date du 17 juin 2024 qui souhaite une réactualisation des avis rendus par la Commission en 2014 à la lumière des évolutions scientifiques et thérapeutiques. Cette saisine s'inscrit en parallèle du lancement d'une mission parlementaire portant sur un état des lieux de la prise en charge actuelle de la ménopause (traitement, accompagnement, ostéoporose, suivis cardio et psychologique) et des difficultés rencontrées par les femmes en termes d'information et de suivi. Le rapport de la mission parlementaire a été remis aux ministres le 9 avril 2025[1].

Dans le cadre de cette réévaluation, la Commission s'attachera notamment à l'actualisation des données cliniques relatives aux risques identifiés avec le THM lors de la réévaluation en 2014, de cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, de maladie thromboembolique, cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral.

1.1 Évaluations antérieures par la Commission

1.1.1 Avis de réévaluation du 28 mai 2014

En 2014, la Commission avait réévalué le service médical rendu de l'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique)[2], et notamment la tolérance à long terme, en se fondant sur les données de la littérature publiées depuis le dernier point d'information de l'Afssaps[3] de février 2008.

Dans ce point d'information, l'Afssaps rappelait qu'il existe une **augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un traitement hormonal de la ménopause (THM) estro-progestatif**. Ce sur-risque a surtout été démontré avec certains traitements et pourrait varier en fonction du type de THM utilisé. L'Afssaps précisait que la nouvelle analyse de l'étude WHI[4] n'apportait pas d'éléments nouveaux en termes de risque cardiovasculaire artériel. **Le THM ne confère pas de protection vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde (et autres maladies coronariennes), y compris chez les femmes traitées précocement après la ménopause**. De plus, **il expose les femmes traitées à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral**. Les nouvelles données des cohortes MWS[5] (Million Women Study) et NIH-AARP Diet and Health study[6] (cohorte de retraités du National Institute of Health) confirmaient **l'augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées par THM**, qu'il s'agisse d'estrogènes seuls ou d'associations estro-progestatives, et ce, à partir de 5 ans de traitement.

Ces différents risques étaient intégrés dans les résumés des caractéristiques et notices des produits (RCP) concernés.

[1] Stéphanie Rist Députée de la 1ère circonscription du Loiret. La ménopause en France : 25 propositions pour enfin trouver le chemin de l'action. Avril 2025. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/le-gouvernement-salue-la-qualite-du-rapport-de-stephanie-rist-et-decline-ses

[2] HAS. Commission de la Transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause Rapport d'évaluation. 28 mai 2014

[3] Devenue ANSM.

[4] Rossouw JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007; 297:1465-1477.

[5] Beral V et al. Ovarian cancer and hormone re-placement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007; 369: 1703-1710

[6] Lacey JV et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. J Nat Cancer Inst. 2006; 98: 1397-1405

Sur la base de l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission avait maintenu le service médical rendu (SMR) important des spécialités, à base d'estrogènes seuls ou associés à des progestatifs, en association fixe ou libre, de progestatifs seuls, et le SMR modéré de PHYSIOGINE (estriol). La Commission avait recommandé l'utilisation de ces traitements, dans le respect des préconisations (cf. paragraphe 2.2.1).

Postérieurement à la réévaluation du 28 mai 2014, certaines spécialités ont fait l'objet de renouvellement d'inscription avec maintien de leur niveau de service médical rendu.

1.1.2 Réévaluations de certains progestatifs à risque de méningiome

Suite à la publication d'études pharmaco-épidémiologiques EPI-PHARE sur des cohortes françaises réalisées à partir du SNDS qui ont mis en évidence un sur-risque de méningiome chez les femmes ayant utilisé certains progestatifs de façon prolongée, la Commission a réévalué les spécialités CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone) (avis du 12 juillet 2023), LUTENYL (acétate de nomégestrol) (avis du 12 juillet 2023), COLPRONE (médrogestone) (avis du 15 janvier 2025), dans leurs différentes indications gynécologiques, et a estimé que leur service médical rendu était insuffisant dans l'indication « cycle artificiel en association avec un estrogène » en lien avec le sur-risque de méningiome identifié avec ces progestatifs[7] (cf. paragraphe 3.3.1.1).

1.2 Périmètre de la réévaluation

Le périmètre de la réévaluation concerne les spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause et dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique qui avaient fait l'objet d'une réévaluation par la Commission en 2014. Le libellé des indications AMM des spécialités concernées par la présente réévaluation figure en annexe 2. Les informations réglementaires figurent en annexe 1.

1.2.1 Spécialités à base d'estradiol par voie transdermique

DERMESTRIL 25 µg/24h, 50 µg/24h, 100 µg/24h (estradiol), dispositif transdermique

DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24h, 50 µg/24h, 75 µg/24h (estradiol), dispositif transdermique

ESTREVA 0,1 % (estradiol), gel

FEMSEPT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h (estradiol), dispositif transdermique

OESTRODOSE 0,06 % (estradiol), gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse

THAIS 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures (estradiol), dispositif transdermique

THAISSEPT 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures (estradiol), dispositif transdermique

[7] Le SMR est important dans les mastodynies sévères associées à une mastopathie, les hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes uniquement en situation préopératoire, l'endométriose. Il est insuffisant dans les autres indications.

1.2.2 Spécialités à base d'estrogènes par voie orale

LIVIAL 2,5 mg (tibolone), comprimé[8]

OROMONE 1 mg, 2 mg (estradiol hémihydraté), comprimé pelliculé

PHYSIOGYNE 1 mg (estriol), comprimé pelliculé

PROVAMES 1 mg, 2 mg (estradiol hémihydraté), comprimé pelliculé

1.2.3 Spécialités à base d'estro-progestatif par voie transdermique

FEMSEPTCOMBI 50 µg / 10 µg/ 24 heures (estradiol, lévonorgestrel), dispositif transdermique[9]

FEMSEPTEVO 50 µg/ 7 µg/ 24 heures (estradiol, lévonorgestrel), dispositif transdermique[10]

1.2.4 Spécialités à base d'estro-progestatif par voie orale

ACTIVELLE 1 mg/ 0,5 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé[11]

NOVOFEMME 1 mg/1 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé[12]

KLIOGEST 2 mg/ 1 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé[13]

TRISEQUENS 2 mg/ 2 mg-1 mg/ 1 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé[14]

CLIMASTON 1 mg/5 mg, 1 mg/10 mg, 2 mg/10 mg (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), comprimé pelliculé[15]

CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), comprimé enrobé

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

1.2.5 Spécialités à base de progestatif par voie orale

COLPRONE 5 mg (médrogestone), comprimé[16]

DUPHASTON 10 mg (dydrogestérone), comprimé pelliculé

UTROGESTAN 100 mg, 200 mg (progestérone), capsule molle orale ou vaginale

A noter que certaines spécialités remboursables incluses dans la réévaluation ne sont plus commercialisées :

- ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé depuis février 2025.
- CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone), comprimé enrobé depuis février 2024.

[8] La Commission a rendu des avis favorables au remboursement en date du 28 mars 2001 et du 28 mai 2014 (SMR important). Cette spécialité est commercialisée et n'est pas remboursable.

[9] association continue séquentielle.

[10] association combinée continue.

[11] THS combiné continu.

[12] THS séquentiel continu. Le progestatif est administré de façon séquentielle pendant les 12 derniers jours de chaque cycle de 28 jours.

[13] THS combiné continu.

[14] THS séquentiel continu. Le progestatif est ajouté pendant 10 jours sur chaque cycle de 28 jours, de manière séquentielle.

[15] La présentation CLIMASTON 0,5 mg/ 2,5 mg n'est pas inscrite au remboursement en France (SMR insuffisant).

[16] Le SMR de COLPRONE (médrogestone) est insuffisant (avis de la Commission du 15/01/2025) mais cette spécialité était en cours d'examen par la Commission lors de la réception de la saisine ministérielle sollicitant une réévaluation.

- FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), dispositif transdermique depuis 2020. Le laboratoire sollicite la radiation du remboursement.
- KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé depuis janvier 2025.
- NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé depuis janvier 2023.
- TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone), comprimé pelliculé depuis janvier 2023.

Les spécialités suivantes, réévaluées en 2014 par la Commission, n'ont pas été incluses dans cette réévaluation :

- car elles n'ont plus d'AMM valide[17] :
  - AVADENE (estradiol, gestodène), comprimé
  - CLIMODIENE (estradiol, diénogest), comprimé
  - DELIDOSE (estradiol), gel en sachet-dose
  - DIVINA (valérate d'estradiol, acétate de médroxyprogestérone), comprimé
  - ESTRAPATCH (estradiol hémihydraté), dispositif transdermique
  - MENAELLE (progestérone), capsule molle
  - NAEMIS (estradiol/acétate de nomégestrol), comprimé
  - OESCLIM (estradiol hémihydraté), dispositif transdermique
  - SURGESTONE (promégestone), comprimé
  - VIVELLEDOT (estradiol), dispositif transdermique
- car leur service médical rendu est insuffisant dans le traitement de la ménopause en lien avec un sur-risque de méningiome identifié (cf. paragraphe 3.3.2.1) :
  - les spécialités génériques à base d'acétate de chlormadinone[18] et la spécialité LUTENYL (acétate de nomégestrol).

1.3 Estrogènes et progestatifs indiqués dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause

Il est à noter que les spécialités disponibles et utilisées depuis de nombreuses années en France dans le traitement hormonal de la ménopause, diffèrent de celles utilisées à l'étranger et notamment aux Etats-Unis et au Canada.

Dans les pays anglo-saxons sont utilisés les estrogènes équins conjugués (EEC) en association avec l'acétate de médroxyprogestérone.

En France, le 17-bêta estradiol ou son dérivé, le valérate d'estradiol, sont les plus utilisés dans cette indication par voie orale ou cutanée (transdermique ou percutanée) ; les progestatifs les plus utilisés sont la progestérone micronisée et la dydrogestérone[19].

[17] Source : ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques

[18] La spécialité de référence LUTERAN n'a plus d'AMM valide.

[19] Gosset A, Robin G, Letombe B, et al. Le traitement hormonal de la ménopause en pratique. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopause hormone treatment in practice. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):358-372. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.019. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33757922.

1.3.1 Estrogènes

L'estradiol ou 17 β-estradiol de synthèse est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain.

L'estriol (principe actif de PHYSIOGINE), hormone naturelle métabolite de l'estradiol, a une courte durée d'action contrairement aux autres œstrogènes.

La tibolone (principe actif de LIVIAL) est un progestatif norstéroïde métabolisé en 2 métabolites à activité estrogénique et un métabolite à activité androgénique. La tibolone ayant des propriétés progestatives, il est inutile de lui associer un progestatif.

Les œstrogènes administrés par voie percutanée ou transdermique évitent le premier passage hépatique.

1.3.2 Progestatifs

L'acétate de cyprotérone est un progestatif puissant à longue durée d'action, et forte activité antigonadotrope, dépourvu d'activité androgénique.

L'acétate de médroxyprogestérone est un dérivé de la progestérone naturelle.

L'acétate de noréthistérone est un progestatif de synthèse dérivé de la testostérone, du groupe des estranes.

La dydrogestérone est un progestatif de synthèse dérivé de la progestérone naturelle qui agit comme la progestérone endogène, sans effet androgénique.

Le lévonorgestrel est un progestatif de synthèse dérivé de la testostérone, du groupe des gonanes.

La médrogestone est un progestatif de synthèse qui agit comme la progestérone endogène, sans effet androgénique.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de l'affection

La ménopause correspond à l'arrêt définitif des menstruations et de la capacité procréative chez la femme, en lien avec la cessation de l'activité ovarienne[20].

En France, l'âge moyen de la ménopause est stable et se situe autour de 51 ans. Elle est dite naturelle ou physiologique lorsqu'elle survient spontanément après l'âge de 45 ans, et elle est qualifiée de chirurgicale lorsqu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale ou d'un traitement médical, tel qu'une chimiothérapie ou une radiothérapie, chez une femme en âge de procréer. La ménopause est dite anticipée lorsqu'elle survient entre 40 et 45 ans. Elle est à distinguer de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), anciennement appelée ménopause précoce, qui survient avant l'âge de 40 ans et justifie une recherche étiologique. La ménopause est dite tardive lorsqu'elle apparaît après 55 ans.

[20] Trémollieres F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court) [Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version)]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):305-317. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.010. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33863697.

La périménopause désigne la période précédant l'arrêt complet de l'activité ovarienne. Elle se caractérise par des irrégularités menstruelles et l'apparition de symptômes climatériques. Cette phase débute en moyenne vers l'âge de 47 ans et dure environ quatre ans.

Il arrive parfois que l'ovaire retrouve une activité transitoire après le début de la ménopause, phénomène appelé résurgence folliculaire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La survenue d'une ménopause est un phénomène progressif, et d'une durée variable[21]. Cette transition ménopausique peut rendre difficile le diagnostic de ménopause qui est un diagnostic clinique et repose, de manière rétrospective, sur une aménorrhée persistante d'au moins 12 mois consécutifs, survenant après l'âge de 45 ans, en présence de signes cliniques évocateurs. Aucun examen complémentaire n'est requis pour poser le diagnostic en situation classique. Les critères cliniques du STRAW (Stages of Reproductive Aging Works-hop + 10) sont actuellement considérés comme la référence (« gold standard »), conformément aux recommandations du CNGOF et du GEMVi. Les recommandations du CNGOF et du GEMVi abordent les spécificités du diagnostic dans des situations particulières telles que les femmes sous contraceptif ou hystérectomisées ou ayant reçu un traitement gonadotoxique anticancéreux[20].

Entre 80 % et 90 % des femmes ressentent des symptômes associés à la périménopause et à la ménopause, susceptibles d'altérer significativement leur qualité de vie au quotidien[22]. En France, 50 % des femmes considèrent que la ménopause a un impact sur leur activité professionnelle[1]. L'intensité, la fréquence et la durée des symptômes varient fortement d'une femme à l'autre, parmi lesquels quatre manifestations cliniques principales :

- Bouffées de chaleur (ou bouffées vasomotrices) : concernent plus de 80 % des femmes ménopausées. En moyenne, les bouffées persistent pendant 5 à 7 ans, mais peuvent durer jusqu'à 15 ans après l'installation de la ménopause.
- Sueurs nocturnes : elles peuvent survenir isolément, sans bouffées de chaleur associées.
- Syndrome génito-urinaire (SGUM) : associe des symptômes vulvovaginaux, sexuels, urinaires sa prévalence varie selon les études de 27 % à 70 %.
- Douleurs articulaires : fréquentes, elles peuvent concerner l'ensemble des articulations, et tendent à s'atténuer avec l'activité physique.

Ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles du sommeil, d'asthénie, de difficultés de concentration, de troubles mnésiques, des symptômes dépressifs, d'irritabilité, d'une baisse de la libido, de variations de l'humeur, ainsi que d'une prise de poids. Au total, 20 à 25% des femmes souffrent de troubles sévères qui affectent leur qualité de vie.

La carence œstrogénique associée à la ménopause peut avoir des conséquences métaboliques et cardiovasculaires importantes en favorisant notamment :

- Le développement de l'ostéoporose,
- Une augmentation de la résistance à l'insuline, prédisposant au diabète de type 2,
- L'apparition ou l'aggravation de l'athérosclérose, exposant à un risque accru d'angor ou d'infarctus du myocarde.

L'ostéoporose post-ménopausique et les maladies cardiovasculaires (MCV) figurent parmi les pathologies les plus fréquentes chez la femme ménopausée.

[21] C. Rousset-Jablonski. Comment diagnostiquer la ménopause ? RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 318–328.

[22] Gatenby C, Simpson P. Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 janv 2024;38(1):101855.

L'ostéoporose post-ménopausique résulte de la diminution en œstrogènes induite par la ménopause, laquelle provoque une perte osseuse accélérée, particulièrement marquée dans les premières années suivant l'arrêt de l'activité ovarienne. L'ostéoporose est définie par un T-score ≤ -2,5 en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante[23]. Cette déminéralisation osseuse augmente significativement le risque de fractures. À l'âge de 50 ans, le risque cumulé pour une femme de présenter une fracture ostéoporotique au cours de sa vie est estimé à 40 %, dont 17 % pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur[20]. Les facteurs de risque de fracture chez la femme ménopausée incluent notamment une corticothérapie systémique passée (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie ≥ 7,5 mg/j d'équivalent prednisone) ou en cours, un IMC < 19 kg/m², une ménopause avant 40 ans, une fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré[23].

Avant l'instauration d'un traitement spécifique, la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique est recommandée. Le sevrage tabagique, l'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge.

Les médicaments utilisés en 1ère intention sont les bisphosphonates, le raloxifène, le romosozumab et le tériparatide. Le dénosumab est un traitement de 2ème intention en relais des bisphosphonates chez les patientes ménopausées à risque élevé de fracture. Le raloxifène est réservé aux patientes à faible risque de fracture périphérique. Le romosozumab est à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie. Le tériparatide est utilisé uniquement chez les patientes ayant au moins 2 fractures vertébrales. Les traitements hormonaux substitutifs (THS) sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. En l'absence de fracture, le THM est indiqué en cas de troubles climatériques et une ostéoporose sans fracture sévère chez les femmes ménopausées âgées de moins de 60 ans[24]. En l'absence de troubles climatériques, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements à visée osseuse. Si les doses utilisées sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une ostéodensitométrie doit être répétée après 2 ou 3 ans de traitement (Grade A). Si la DMO reste basse, il est possible d'ajouter un traitement anti-ostéoporotique au THM. Il est à noter que les recommandations du CNGOF et du GEMVi, préconisent l'utilisation des THM en début de ménopause, en première intention, dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque fracturaire (grade A)[20]. Le seuil d'intervention proposé est un T-score (vertébral ou fémoral) < 2 (avis d'expert). Cette décision devant prendre en compte les autres facteurs cliniques de risque de fracture et la balance bénéfices/risques individualisée du THM (grade C).

La ménopause est associée à une augmentation significative du risque de MCV chez la femme. La baisse des œstrogènes entraîne des modifications métaboliques et vasculaires défavorables avec une augmentation du cholestérol total et de la fraction LDL, une élévation des triglycérides et de la résistance à l'insuline, une hausse de la pression artérielle et de la résistance vasculaire périphérique, une altération de la fonction endothéliale, et une modification de certains facteurs de coagulation, favorisant un état d'hypercoagulabilité. Les MCV représentent la première cause de mortalité chez les femmes en France. À 50 ans, la probabilité pour une femme de décéder d'une MCV est estimée à 45 %.

La carence œstrogénique post-ménopausique est également suspectée de contribuer au déclin des fonctions cognitives. Toutefois, il demeure difficile de dissocier l'effet spécifique de la ménopause sur le déclin cognitif de celui lié au vieillissement physiologique.

[23] HAS, Bon usage des médicaments de l'ostéoporose, 5 janvier 2023

[24] Karine Briot, Christian Roux, Thierry Thomas et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Revue du rhumatisme 85 (2018) 428–440

Épidémiologie

La ménopause constitue une étape physiologique de la vie, touchant l'ensemble des femmes. En France, 17,2 millions de femmes âgées de plus de 45 ans sont déjà concernées, représentant près de la moitié des femmes et un quart de la population générale.

L'ostéoporose dans sa forme post-ménopausique, qui représente près de 90 % des cas, touche environ 1 femme sur 3 après 50 ans, soit près de 5 millions de femmes en France[25].

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Place dans la stratégie thérapeutique définie dans l'avis de la CT du 18 mai 2014

Dans son avis de réévaluation du 18 mai 2014, la Commission avait recommandé :

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

Ces traitements seront prescrits dans le respect des recommandations de l'Afssaps[26], notamment :

- avant d'instaurer ou de ré-instaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie…) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

Troubles du climatère

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

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

Prévention de l'ostéoporose post ménopausique

Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, les traitements estrogéniques ou estro-progestatifs de la ménopause sont indiqués chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

[25] J.-M. Pouillès, A. Gosset, F. Trémollieres, Ménopause, traitement hormonal de ménopause et ostéoporose. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 49, Issue 5, 2021, Pages 420-437, ISSN 2468-7189, https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.015.

[26] Afssaps – point d'étape- juillet 2006

Ils sont recommandés en cas de troubles du climatère et de ménopause récente, après une fracture mineure ou s'il existe un T-score bas, en cas d'intolérance ou d'échec des autres traitements[27,28].

Ménopause précoce

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

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

Les associations estro-progestatives et les progestatifs indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause en association avec un estrogène sont recommandés chez les femmes non hystérectomisées, en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul[29].

2.2.2 Absence de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de la ménopause de progestatifs à risque de méningiome

Le risque de méningiome augmente significativement avec l'âge ; la période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque. Compte tenu du risque de méningiome identifié avec le noméges-trol, la chlormadinone et la médrogestone, les spécialités à base de ces progestatifs n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée (Avis de la Commission du 12 juillet 2023 relatifs à CHLORMADINONE VIATRIS (chlormadinone), LUTENYL (médorgestone), du 15 janvier 2025 relatif à COLPRONE (médrogestone) (cf. paragraphe 3.3.1.1).

2.2.3 Consensus d'experts - Société Française d'Hypertension Artérielle (2018)

Selon la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA)[30], chez une femme hypertendue ménopausée ayant des symptômes climatériques, il n'est pas recommandé de prescrire un THM (voie orale ou transdermique) chez une femme hypertendue à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, quel que soit son âge et l'ancienneté de sa ménopause (Grade A - Classe 3). Il est recommandé de prescrire uniquement des estrogènes par voie transdermique (voie orale contre indiquée) associés à de la progestérone naturelle ou de la dydrogestérone en l'absence d'hystérectomie, chez une femme hypertendue contrôlée, à risque cardiovasculaire faible à modéré, âgée de moins de 60 ans, et dont la ménopause date de moins de 10 ans (Grade B - Classe 1).

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

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

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

[30] Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA). Consensus d'experts. HTA, Hormones et femme. Décembre 2018

2.2.4 Recommandations du CNGOF et du GEMVi (2021)

A la ménopause, l'amélioration de l'hygiène de vie et de la nutrition, l'éviction de facteurs de risque (tabac) ou l'activité physique pourraient contribuer à limiter l'impact à long terme de la carence estrogénique tout comme celui du vieillissement sur le développement de nombreuses pathologies.

Un traitement par THM peut-être proposé en première intention chez les femmes ménopausées pour la prise en charge de leur trouble climatérique qui peuvent inclure BVM invalidante, douleurs ostéoarticulaires et SGUM (grade A)[20]. **Toutes les molécules à activité oestrogénique sont efficaces pour diminuer la fréquence et l'intensité des BVM, quelle que soit la voie d'administration, cutanée ou orale**. Il convient de noter que pour la prise en charge du SGUM, le traitement local par voie vaginale (lubrifiants et hydratants) est recommandé en 1ère intention (grade A) suivi d'un relais par traitement hormonal vaginal à faible dose en 2ème intention en fonction de l'évolution clinique (avis d'expert).

La prescription du THM (molécule, voie d'administration, schéma thérapeutique) doit prendre en compte la balance bénéfices/effets indésirables d'un tel traitement. **Le THM ne doit être débuté qu'après confirmation clinique de la ménopause et il n'est pas recommandé de débuter le THM plus de 10 ans après son début (grade B)**. Pour le THM, il est recommandé de privilégier le 17bêta-estradiol ou le valérate d'estradiol associé à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone au moins 12 jours par mois (grade B). **La tibolone n'est pas recommandée en première intention du fait d'une balance bénéfices-risques moins favorable que pour le THM classique sur le plan cardiovasculaire (grade B).**

Le choix entre schéma séquentiel ou combiné doit tenir compte du souhait de la patiente d'avoir ou non des hémorragies de privation. Le schéma d'administration le plus classiquement utilisé est le schéma combiné continu en raison de sa supériorité concernant la protection endométriale (NP1) et de la volonté de la plupart des patientes d'une absence d'hémorragie de privation (NP3). Un schéma combiné continu est à privilégier en cas de survenue de bouffées vasomotrices lors de la période d'arrêt, de symptômes liés aux variations hormonales (migraines) ou de difficultés d'observance d'un schéma séquentiel (avis d'expert).

Chez les femmes hystérectomisées, **il est recommandé d'utiliser les œstrogènes seuls (grade A)** notamment d'utiliser l'estradiol ou le valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé (grade B).

Chez la femme à risque fracturaire, **il est recommandé de proposer, en début de ménopause, la prise d'un THM en 1ère intention pour prévenir l'ostéoporose (grade A).** Aucune recommandation n'est faite sur la dose d'estrogènes type (grade B) et le seuil d'intervention proposé est un T-score (vertébral ou fémoral) < 2 (avis d'expert). Cette décision doit prendre en compte les autres facteurs cliniques de risque de fracture et la balance bénéfices/risques individualisée du THM (grade C).

Pour limiter le risque thromboembolique veineux attribuable au THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale, il est recommandé de privilégier l'estradiol par voie cutanée (grade B) ; en cas d'antécédent personnel de MVTE, d'obésité ou de thrombophilie biologique (mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A de la prothrombine), il est recommandé de ne pas utiliser les estrogènes par voie orale (grade A) ; dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser l'estradiol cutané associé à la progestérone en fonction de la balance bénéfice–risque individualisée du THM (grade C)[31].

[31] Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Ménopause et risque thromboembolique veineux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):455-461. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.018. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757918.

Le risque cardiovasculaire a fait l'objet de nombreuses publications chez les femmes ménopausées utilisant un THM[32]. En effet, la prévention du risque coronaire a été longtemps le principal bénéfice escompté de ce traitement en raison des résultats favorables de l'ensemble des études de cohorte et cas-témoins. Ainsi, les différentes méta-analyses rapportaient un bénéfice estimé d'environ 40 % des maladies coronariennes au début des années 2000. La publication des essais randomisés initialement chez les femmes ayant déjà eu un accident artériel (prévention secondaire : étude HERS)[33], puis en prévention primaire chez les femmes saines et, notamment, la Women's Health Initiative (WHI)[34],[35] a largement remis en cause ce bénéfice, ce qui s'est traduit par une diminution majeure de l'utilisation des différents THM. Lors d'une consultation de ménopause, il est recommandé d'évaluer de manière individuelle le risque cardiovasculaire (grade A).

En raison d'essais randomisés ayant remis en cause le bénéfice du THM sur le risque artériel[36], il n'est cependant pas recommandé de débuter un THM pour la seule raison de la prévention du risque coronarien (grade B). Par ailleurs, le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) est significativement augmenté pour les estrogènes par voie orale (dose-dépendant), indépendamment de leur combinaison à un progestatif, de l'âge et de l'ancienneté de la ménopause. L'estrogénothérapie par voie transdermique à doses faibles ou modérées associée à la progestérone naturelle ne semble pas être associée au risque d'AVCI. Ainsi, pour limiter ce risque, il est recommandé de privilégier l'association d'estradiol par voie cutanée et de progestérone (grade B).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM[37]	Date de l'avis	SMR	ASMR
Œstrogènes : voie transdermique				
DERMESTRIL 25 µg/24h, 50 µg/24h et 100 µg/24h, dispositif transdermique (estradiol) VIATRIS SANTE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.	17/06/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet

[32] Plu-Bureau G, Mounier-Vehier C. Traitement hormonal de ménopause et risque cardiovasculaire. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopausal hormone therapy an cardiovascular risk. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):438-447. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.017. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757923

[33] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280(7):605–13.

[34] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3): 321–33.

[35] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291(14):1701–12.

[36] Ces études correspondent aux études HERS en prévention secondaire et la Women's Health Initiative (WHI) en prévention primaire. Il convient néanmoins de noter que la quasi-totalité de ces études ont été menées avec une association d'œstrogènes conjugués équins (ECE) administrés par voie orale, associés ou non à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA).

[37] Pour les indications complètes, consulter le RCP.

DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24h, 50 µg/24h et 75 µg/24h, dispositif transdermique (estradiol) VIATRIS SANTE	L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »			
ESTREVA 0,1%, gel (estradiol) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	19/10/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
FEMSEPT 50 µg/24 h, 75 µg/24 h et 100 µg/24 h, dispositif transdermique (estradiol hémihydraté) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles). L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »			Sans objet
OESTRODOSE 0,06%, gel (estradiol) BESINS HEALTHCARE FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	22/07/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
THAIS 25 µg/24 h, 50 µg/24h et 100 µg/24h, dispositif transdermique (estradiol) BESINS HEALTHCARE FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	22/07/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
THAISSEPT 25 µg/24 h, 50 µg/24h et 75 µg/24h, dispositif transdermique (estradiol) BESINS HEALTHCARE FRANCE				
Œstrogènes : voie orale				
OROMONE 1 mg, comprimé pelliculé (bêta-estradiol) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	28/05/2014 (réévaluation)	Important	Sans objet
OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé (bêta-estradiol) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.			

	L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »			
PROVAMES 1 mg, comprimé pelliculé (estradiol hémihydraté) NORGINE SAS	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	21/09/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
PROVAMES 2 mg, comprimé pelliculé (estradiol hémihydraté) NORGINE SAS	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »			
PHYSIOGINE 1 mg, comprimé sécable (estriol) ASPEN FRANCE	« Correction des symptômes liés à la carence œstrogénique lors des insuffisances ovariennes primitives ou secondaires naturelles ou artificielles, dans le cadre d'un traitement de courte durée. »	03/12/2014 (renouvellement d'inscription)	Modéré	Sans objet
LIVIAL 2,5 mg, comprimé (tibolone) ORGANON FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an. L'expérience du traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. Pour toutes les femmes, la décision de prescrire de la tibolone doit être basée sur l'évaluation complète des risques individuels de la patiente et, particulièrement chez celles de plus de 60 ans, des risques d'accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). »	28/05/2014 (réévaluation)	Important	Sans objet
Progestatifs : voie orale				
DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé (dydrogestérone) THERAMEX FRANCE	« Troubles des règles : irrégularités menstruelles post-pubertaires ou pré-ménopausiques, aménorrhées secondaires en dehors de la grossesse et après bilan, ménométrorragies. Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène). »	03/02/2016 Renouvellement d'inscription	Important	Sans objet
UTROGESTAN 100 mg, 200 mg, capsule orale (progestérone) BESINS HEALTHCARE FRANCE *Et génériques*	« Troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier : – préménopause, – traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique). »	11/05/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
COLPRONE 5 mg, comprimé (médrogestone) NEURAXPHARM FRANCE	« Cycle artificiel en association avec un œstrogène »	15/01/2025 (réévaluation)	Insuffisant	Sans objet
Progestatifs : voie vaginale				

UTROGESTAN 100 mg, 200 mg, capsule vaginale (progestérone) BESINS HEALTHCARE FRANCE *Et génériques*	« Dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas : – d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale). »	11/05/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
Estro-progestatifs : voie orale				
ACTIVELLE, comprimé pelliculé (estradiol et acétate de noréthistérone) **KLIOGEST, comprimé pelliculé** (estradiol et acétate de noréthistérone) NOVO NORDISK	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	13/04/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
NOVOFEMME, comprimé pelliculé (estradiol et acétate de noréthistérone) NOVO NORDISK	« Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	13/04/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
TRISEQUENS, comprimé pelliculé (estradiol et acétate de noréthistérone) NOVO NORDISK	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	13/04/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
DUOVA 1mg/2,5mg, 1mg/5mg, 2mg/5mg, comprimé (valérate d'estradiol/ acétate de médroxyprogestérone) ORION PHARMA	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes non hystérectomisées ménopausées depuis plus de trois ans. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	09/11/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet

CLIMASTON 1 mg/5 mg, comprimé pelliculé (estradiol hémihydraté/ dydrogestérone) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	25/11/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
CLIMASTON 1 mg/10 mg et 2 mg/10 mg, comprimé pelliculé (estradiol hémihydraté/dydrogestérone) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »			
CLIMENE 2 mg et 2 mg/1 mg, comprimé enrobé (valérate d'estradiol/ acétate de cyprotérone) BAYER HEALTHCARE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	21/10/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
Estro-progestatifs : voie transdermique				
FEMSEPTCOMBI 50 µg/10 µg /24 h, dispositif transdermique (estradiol/lévonorgestrel) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	19/10/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
FEMSEPTEVO 50 µg/7 µg /24 h, dispositif transdermique (estradiol/lévonorgestrel) THERAMEX FRANCE	« Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an. L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. »	19/10/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet

Tous ces traitements sont pris en charge en France, à l'exception de LIVIAL (tibolone). A noter qu'un certain nombre de spécialités ne sont plus commercialisées : ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel).

- Les spécialités génériques à base d'acétate de chlormadinone (dont la spécialité de référence LUTERAN n'est plus disponible), la spécialité LUTENYL (acétate de nomégestrol), la spécialité COLPRONE (médrogestone) ne sont pas considérées comme CCP car leur service médical rendu est insuffisant dans le traitement de la ménopause, en lien avec un surrisque de

méningiome identifié (cf. paragraphe 3.3.1.1). La spécialité ABUFENE (béta-alanine) utilisée dans les bouffées de chaleur de la ménopause n'est pas un CCP car son SMR est insuffisant (avis du 6/04/2011).

- VEOZA 45 mg (fézolinetant[38]), comprimé pelliculé dispose d'une AMM dans l'indication « traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à sévères associés à la ménopause », depuis le 7 décembre 2023 mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis. Cette spécialité est commercialisée en France depuis avril 2025[39]. Des lésions hépatiques graves ont été observées avec le fézolinétant[40].
- A noter que certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, citalopram, escitalopram) et de la noradrénaline (venlafaxine, desvenlafaxine), de la gabapentine, la prégabaline et la clonidine peuvent être proposés, hors AMM, pour la prise en charge des BVM de la ménopause selon les recommandations CNGOF et du GEMVi[41]. Toutefois, ceux-ci ne sont pas retenus comme CCP, en raison de leur effet limité uniquement aux BVM.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Les recommandations du CNGOF et du GEMVi mentionnent plusieurs approches non médicamenteuses pour le soulagement des symptômes de la ménopause. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques, incluant une alimentation adaptée et une activité physique régulière, est recommandée pour prévenir ou atténuer certains symptômes associés à la carence œstrogénique.

En ce qui concerne les symptômes climatériques, des approches telles que l'hypnose, le yoga, les thérapies comportementales ou encore l'acupuncture peuvent être proposées. Toutefois, les données disponibles sur leur efficacité demeurent limitées et peu robustes. Certains phyto-estrogènes, tels que la génistéine à fortes doses (> 30 mg par jour), permettraient d'apporter un bénéfice sur la fréquence des BVM, selon les recommandations du CNGOF et du GEMVi[41].

Dans le cadre du syndrome génito-urinaire de la ménopause, l'utilisation de lubrifiants ou d'hydratants vaginaux, notamment à base d'acide hyaluronique, est recommandée en première intention.

Ces traitements ne sont néanmoins pas considérés comme comparateurs cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les traitements disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments efficaces sur les symptômes de la ménopause et les complications liées à la carence estrogénique avec un profil de tolérance dénué d'effets cardiovasculaires, thrombo-emboliques ou carcinologique.

[38] Antagoniste non hormonal sélectif du récepteur de la neurokinine 3.

[39] Source site ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Mis à jour le 05/06/2025.

[40] ANSM. Veoza (fézolinétant) : risque de lésion hépatique et nouvelles recommandations concernant la surveillance de la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Risques médicamenteux - Médicaments – Publié le 05/05/2025 https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/veoza-fezolinetant-risque-de-lesion-hepatique-et-nouvelles-recommandations-concernant-la-surveillance-de-la-fonction-hepatique-avant-et-pendant-le-traitement

[41] B. Raccah-Tebeka, G. Boutet, G. Plu-Bureau. Recommandations pour la pratique clinique. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 373–393.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Données cliniques précédemment évaluées et conclusions de l'avis de la Commission du 28 mai 2014

Pour rappel, en 2002, une vaste étude clinique randomisée versus placebo (WHI - Women's Health Initiative)[42] a montré après un suivi moyen d'environ 5 ans une augmentation d'événements indésirables cardiovasculaires graves (embolies pulmonaires, accidents coronariens, accidents vasculaires cérébraux) et de cancers du sein invasifs chez des femmes ménopausées sans antécédent d'événement cardiovasculaire ou de cancer traitées avec les estrogènes équins conjugués (EEC) et l'acétate de médroxyprogestérone (MPA)[43], en comparaison avec les femmes qui prenaient un placebo. L'âge moyen des patientes à l'inclusion était de 63,6 ans, 67 % étaient âgées de plus de 60 ans. La phase randomisée versus placebo a été arrêtée prématurément après 5,6 ans de traitement en moyenne.

La réévaluation par la Commission du 28 mai 2014 faisait suite à plusieurs mises au point et recommandations de l'Afssaps[3] sur le traitement hormonal de la ménopause (THM) diffusées entre 2003 et 2008 basées principalement sur les résultats des études randomisées HERS [44 , 45] et WHI[46,47,48,49,50,51,52,53,54] des études épidémiologiques MWS[55,56], E3N[57] et ESTHER[58,59,60], sur une ré-

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

[43] Cette association n'est pas utilisée en France.

[44] Hulley S. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women (HERS I). JAMA, 1998, 280 : 605-13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[59] Straczek C et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation. 2005; 112 ; 3495-500

[60] Canonico M et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among post menopausal women. Impact of the route of administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115 : 840-5.

analyse de l'étude randomisée WHI[61] et sur les nouvelles données de 3 études épidémiologiques : MWS (Million Women Study)[62], NIH-AARP Diet and Health study[63] (cohorte de retraités du National Institute of Health) et E3N[64].

Les principales conclusions de la Commission sur le bénéfice du THM étaient les suivantes :

3.1.1.1 Efficacité du THM

Les données ne modifient pas les conclusions de 2008 : le THM est le traitement le plus efficace sur les troubles du climatère, en particulier sur les symptômes vasomoteurs.

Une étude de niveau de preuve 2[65] a aussi conclu à son efficacité dans le traitement de certaines douleurs musculaires ou articulaires. Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale, quel que soit le risque fracturaire initial.

3.1.1.2 Tibolone (efficacité)

La tibolone à dose quotidienne de 2,5 mg est moins efficace que les estrogènes ou estro-progestatifs dans le traitement des bouffées de chaleur mais avec un risque moins élevé de métrorragies.

Dans le cadre de la réévaluation de 2014, la Commission avait analysé les données relatives aux différents risques liés au THM, figurant aux RCP des spécialités concernées. Les principales conclusions de la Commission étaient les suivantes.

3.1.1.3 Maladie thrombo-embolique veineuse

Aucun essai randomisé n'a été réalisé afin de confirmer l'absence d'augmentation du risque thromboembolique veineux associé à la prise d'estrogènes transdermiques et d'estro-progestatifs contenant de la progestérone ou des dérivés pregnanes observées dans les études épidémiologiques.

3.1.1.4 Cardiopathies ischémiques

Les données de suivi de l'étude WHI ont confirmé les données précédentes en les complétant :

- l'augmentation de risque cardiovasculaire est limitée aux femmes de plus de 60 ans prenant un traitement par estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (MPA), et disparaît à l'arrêt du traitement.
- les données de suivi mettent en évidence une diminution du risque d'infarctus du myocarde associé à la prise d'estrogènes seuls chez les femmes de 50 à 59 ans.

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

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

[63] Lacey J.V. et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the national institutes of health-AARP diet and health study cohort. J of the Natl Cancer Inst, 2006; 98: 1397-405.

[64] Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat , 2008 ; 107(1) : 103-11

[65] Niveau 2 – présomption scientifique : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte.

3.1.1.5 Accident vasculaire cérébral

Les études randomisées n'ont pas montré de différence de risque entre les traitements estrogéniques seuls ou associés à l'acétate de médroxyprogestérone. Les données de suivi de l'étude WHI ont confirmé les données précédentes en les complétant :

- l'augmentation de risque d'accident vasculaire cérébral associé à la prise d'estro-progestatif et d'estrogène disparaît à l'arrêt du traitement.
- le traitement par tibolone est lui aussi associé à une augmentation du risque d'AVC.

3.1.1.6 Mortalité toutes causes

Aucune publication n'a conclu à une augmentation de la mortalité toutes causes chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées ou sous placebo.

3.1.1.7 Pathologies mammaires

Pathologies prolifératives bénignes du sein

Trois études de niveau de preuve 2[66],[67],[68] ont conclu à une augmentation significative du risque de pathologie bénigne du sein sous THM (traitement estrogénique ou estro-progestatif).

Cancer du sein

Les données publiées depuis 2008 ont confirmé les résultats des études antérieures : augmentation du risque sous traitement estro-progestatif, alors qu'il semble peu ou pas augmenté sous traitement estrogénique seul.

Plusieurs études de niveau de preuve 2 suggèrent un risque du cancer du sein plus important pour des traitements débutés peu de temps après la ménopause, que ce soit pour les traitements estrogéniques ou estro-progestatifs.

Les études observationnelles n'ont pas mis en évidence de différence de risque selon la voie d'administration.

3.1.1.8 Hyperplasie / cancer de l'endomètre

Les études observationnelles ont confirmé la diminution du risque associée à la prise de traitement continu. L'augmentation du risque de cancer de l'endomètre associée à la prise de traitement estrogénique combiné à de la progestérone retrouvée dans l'étude EPIC demande à être confirmée par d'autres études.

3.1.1.9 Cancer de l'ovaire

Les études observationnelles sont en faveur d'une augmentation de risque associée à la prise d'estrogènes seuls et d'une augmentation moindre du risque associée à la prise de traitements estro-progestatifs.

---

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

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

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

3.1.1.10 Cancer colorectal

Les études ont conclu à une absence de modification ou à une diminution du risque sous estrogènes seuls et sous traitement estro-progestatif.

3.1.1.11 Autres cancers

Des études de niveaux de preuve 2 et 3[69] (dont des analyses WHI étudiant comme variable d'intérêt un type de cancer non spécifié dans les variables d'intérêt prévues dans le protocole) ont étudié le risque d'autres cancers associés à l'utilisation de THM. Concernant ces pathologies, les données sont actuellement insuffisantes ou de niveau de preuve trop limité pour pouvoir conclure.

3.1.1.12 Autres pathologies

Les nouvelles données confirment la diminution du risque de diabète associée au traitement. Concernant les autres pathologies, les données sont actuellement insuffisantes ou de niveau de preuve trop limité pour pouvoir conclure.

3.1.1.13 Tibolone (tolerance)

Les risques associés, en particulier de cancer du sein et d'AVC restent mal précisés. Il n'y a pas de preuve de différence dans les effets au long cours de la tibolone comparés à ceux des traitements estrogéniques ou estro-progestatifs, mais la balance bénéfice-risque de ceux-ci est mieux connue.

3.1.2 Données cliniques identifiées dans le cadre de la présente réévaluation

Les laboratoires ont mis à jour les données de tolérance de leurs spécialités depuis la précédente évaluation par la Commission.

Les dossiers déposés par les laboratoires et une recherche bibliographique (cf. annexe 3) ont identifié de nombreuses publications portant sur les risques connus avec les THM, il s'agissait majoritairement de revues de la littérature et méta-analyses. Ces données sont synthétisées au paragraphe 3.3.1.

De nombreuses publications avaient pour objectif d'évaluer un lien éventuel entre la prise de THM et un signal de tolérance. Toutefois, aucun signal de tolérance en rapport avec les signaux évalués dans ces publications n'est actuellement identifié avec les THM. Il s'agit notamment de publications portant sur : **le cancer cutané** (Lallas et al.[70], Tang et al.[71]), **le cancer cutané non mélanomateux** (Li et al.[72]),

[69] Niveau 3 – faible niveau de preuve : études cas-témoin.

[70] Lallas, K., Anagnostis, P., Theocharis, P., et al. (2023, Février). The effect of menopausal hormone therapy on the risk of melanoma and keratinocyte skin cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Maturitas. doi:10.1016/j.maturitas.2022.10.010

[71] Tang X, Zhang H, Cui Y, Wang L, et al. Postmenopausal exogenous hormone therapy and Melanoma risk in women: A systematic review and time-response meta-analysis. Pharmacol Res 2020; 160 Pages : 105182. DOI : http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105182

[72] Li L., Pei B., Feng Y. Exogenous hormone therapy and non-melanoma skin cancer (keratinocyte carci-noma) risk in women: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023 ; 23: 946

les cancers gastriques (Jang et al.[73]), **le cancer du pancréas** (Jang et al.[74], Jang et al.[75], Tang et al.[76]), **les pathologies de la vésicule biliaire** (Marjoribanks J., et al. [77]), **le cancer du poumon** (Wen et al.[78]) **le cancer de la thyroïde** (Bae et al.[79]), **le cancer du rein** (Zhang et al.[80]), **le myélome multiple** (Costas et al.)[81], **le gliome** (Alfuridy et al.[82]), **le lupus érythémateux systémique** (Soares et al.[83]).

De nombreuses publications, essentiellement des revues de la littérature et méta-analyses avaient pour objectif d'évaluer un bénéfice des THM. Les bénéfices évalués, pour lesquels aucune démonstration robuste n'est disponible, portaient sur :

- **Les fonctions métaboliques et la prévention du diabète de type 2** : une revue systématique et méta-analyse réalisée à partir de 8 essais contrôlés randomisés publiés entre janvier 1997 et juin 2011 (Xu Y. et al.)[84] suggère que le THM entrainerait une diminution des cas de diabète de type 2. En 2014, dans le cadre de la précédente réévaluation, la Commission avait relevé que les nouvelles données confirment la diminution du risque de diabète associé au traitement.
- **La qualité du sommeil** : 2 revues de la littérature et méta-analyses (Cintron D. et al[85], Pan Z. et al[86]) suggèrent un effet positif du THM sur la qualité du sommeil.
- **Les troubles de l'humeur** : des publications suggèrent qu'un THM pourrait avoir une efficacité anti-dépressive chez les femmes au stade de ménopause ou de périménopause (2 méta-

[73] Jang Y-C., Leung CY., Huang H-L. Association of hormone replacement therapy with risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2022; 12: 12997

[74] Yeu-Chai Jang, Chi Yan Leung, and Hsi-Lan Huang. Association of Menopausal Hormone Therapy with Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2023;32:114–22. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0518

[75] Jang Y-C., Leung CY., Huang H-L. Association of Menopausal Hormone Therapy with Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2023;32:114–22. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0518

[76] Bo Tang, MD, Jiannan Lv, MD, Yang Li, MB, et al. Relationship Between Female Hormonal and Menstrual Factors and Pancreatic Cancer. A Meta-Analysis of Observational Studies. Medicine Volume 94, Number 7, February 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000000177

[77] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI:10.1002/14651858.CD004143.pub5.

[78] Wen H., Lin X., Sun D. The association between different hormone replacement therapy use and the incidence of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J. Thorac. Dis. 2022; 14: 381-95, https://dx.doi.org/10.21037/jtd-22-48

[79] Bae JM. Hormonal Replacement Therapy and Risk of Thyroid Cancer in Women: A Meta-Epidemiological Analysis of Prospective Cohort Studies. J. Menopausal Med. 2021;27:141-5

[80] Zhang X., Du Y., Tan X., Wang H., Li Y. et coll. The relationship between hormone replacement thera-py and risk of kidney cancer in women: A meta-analysis. Cancer Contr. 2020; 27: 1-12

[81] Costas, L. et al. A Pooled Analysis of Reproductive Factors, Exogenous Hormone Use, and Risk of Multiple Myeloma among Women in the International Multiple Myeloma Consortium. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Co-sponsored Am. Soc. Prev. Oncol. 25, 217–221 (2016).

[82] Alfuridy G., Alghamdi R., Alkhoshi A., et al. Does exogenous hormonal therapy affect the risk of glioma among females: A systematic review and meta-analysis. Neuro-Oncol. Adv. 2023 Dec 23;6(1):vdad167. doi: 10.1093/noajnl/vdad167. eCollection 2024 Jan-Dec

[83] Soares-Jr JM, Espósito Sorpreso IC, Nunes Curado JF, et al. Hormone therapy effect on menopausal systemic lupus erythematosus patients: a systematic review. Climacteric : the journal of the International Menopause Society 2022; 25(5) Pages : 427-433. DOI : http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2022.2050205

[84] Xu, Y., Lin, J., Wang, S., Xiong, et al. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. Kaohsiung J. Med. Sci. 30, 350–361 (2014).

[85] Cintron, D. et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. Endocrine 55, 702–711 (2017).

[86] Pan, Z. et al. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. Menopause N. Y. N 29, 627–635 (2022).

analyses : Londero A.P., et al[87], Stuursma et al.[88], une revue systématique de la littérature Rubinow D.R., et al.[89]).

- **La fonction cognitive** (Kantarci et al.[90] Zhou et al.[91], Song et al.[92], Wong et al.[93], Andy et al.[94]), **la mémoire** (Chen et al.[95]). A noter que le RCP des spécialités à base d'estrogènes précise qu'il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS et que des données suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu ou par estrogène seul après 65 ans.
- **Qualité de vie** : l'analyse groupée conduite par Simoncini T. et al.[96] suggère que l'association à faible dose (1 mg/ 5 mg) d'estradiol + dydrogestérone a un impact positif sur divers domaines cliniquement pertinents de la qualité de vie liée à la santé chez les femmes ménopausées. Aucune amélioration statistiquement significative n'a été démontrée sur les échelles génériques d'évaluation de la qualité de vie (EQ-5D, etc.).
- **Les bénéfices cardiovasculaires** (Ferreira Campos et al.[97], Bontempo et al.[98], Gu et al.[99], Oliver Williams et al.[100], Chen et al.[101], Risni et al.[102], Boardman et al.[103]), sur l**'ostéo-arthrite du genou** (Hou et al.[104]), sur **les tendons** (Ganderton et al.[105]), sur la **masse musculaire**

[87] Londero, A. P., Gallina, V., Cremonini, Fet al, A. Systematic review and meta-analysis of the effects of progestins on depression in post-menopausal women: An evaluation of randomized clinical studies that used validated questionnaires. Maturitas 189, 108105 (2024).

[88] Stuursma, A., Lanjouw, L., Idema, D. L., et al. Surgical Menopause and Bilateral Oophorectomy: Effect of Estrogen-Progesterone and Testosterone Replacement Therapy on Psychological Well-being and Sexual Functioning; A Systematic Literature Review. J. Sex. Med. 19, 1778–1789 (2022).

[89] Rubinow, D. R., Johnson, S. L., Schmidt, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression : so much promiseand so few answers. Depress. Anxiety 32, 539–549 (2015).

[90] Kantarci K., Lowe VJ., Lesnick TG., Tosakulwong N., Bailey KR. et coll. Early postmenopausal trans-dermal 17ß-Estradiol therapy and amyloid-ß deposition. J. Alzheimer's Dis. 2016; 53: 547–56

[91] Zhou, C. et al. The Effect of Hormone Replacement Therapy on Cognitive Function in Female Patients With Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 35, 1533317520938585 (2020).

[92] Song Y-J., Li S-R., Li X-W., et al. The effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and Parkinson's disease in postmenopausal women: A meta-analysis. Front. Neurosci. 2020; 14: article 157 doi: 10.3389/fnins.2020.00157

[93] Wong GRM., Lee EJA., Liaw QY et al. The role of oestrogen therapy in reducing risk of Alz-heimer's disease: systematic review. BJPsych Open. 2023; 9: e194. doi: 10.1192/bjo.2023.579

[94] Andy C., Nerattini M., Jett S., CarltonC., et al. Systematic review and metaanalysis of the effects of menopause hormone therapy on cognition. Front. Endocrinol. 15:1350318. doi: 10.3389/ fendo.2024. 1350318

[95] Chen, L. et al. Menopausal hormone therapy does not improve some domains of memory: A systematic review and meta-analysis. Front. Endocrinol. 13, 894883 (2022).

[96] Simoncini, T. et al. Impact of low and ultra-low dose estradiol and dydrogesterone on health-related quality of life of postmenopausal women: outcomes from two Phase 3 studies. GREM - Gynecol. Reprod. Endocrinol. Metab. 074–079 (2024).

[97] Ferreira Campos L., de Andrade Costa G., Domingues Feitosa M., et al. Effect of hormone therapy on blood pressure and hypertension in postmenopausal women: a system-atic review and meta-analysis. Menopause. 2024; 31: 556-62

[98] Bontempo, S., Yeganeh, L., Giri, R. & Vincent, A. J. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Climacteric J. Int. Menopause Soc. 27, 93–103 (2024). DOI : http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2023.2273524

[99] Gu, Y., Han, F., Xue, M., Wang, M. & Huang, Y. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. BMC Womens Health 24, 60 (2024).

[100] Oliver-Williams, C. et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. Hum. Reprod. Update 25, 257–271 (2019).

[101] Chen, Z., Wu, C. & Huang, Z. Association between estrogen replacement therapy and heart failure in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Prev. Med. 181, 107909 (2024). DOI : http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107909

[102] Hindun Wilda Risni, Aaman Khan, Widya Norma Insani, et al. (2024) Cardiovascular risk of hormone replacement therapy in menopausal women with diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 25:15, 2089-2105, DOI:10.1080/14656566.2024.2411442

[103] Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. The Cochrane database of systematic reviews 2015; (3) Pages : CD002229. DOI : http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4

[104] Hou W-Y., Zhu C-Y., Gu Y-F., Zhu L., Zhou Z-X. Association of hormone replacement therapy and the risk of knee osteoarthritis. A meta-analysis. Medicine 2022; 101: 51 http://dx.doi.org/ 10.1097/ MD.0000000000032466

[105] Ganderton, C., Semciw, A., Cook, J. & Pizzari, T. The effect of female sex hormone supplementation on tendon in pre and postmenopausal women: A systematic review. J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 16, 92–104 (2016).

(Javed et al.[106]), sur l'**incontinence fécale** (Bach et al.[107]), sur les **désordres temporo-mandibulaires** (Alam et al.[108]), sur le **parondonte** (Chaves et al.[109]), sur l'**asthme** (Shah et al.[110]).

Concernant la fonction thyroïdienne, le RCP des spécialités à base d'estrogènes précise qu'au cours du traitement par estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, qui conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurés sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesurés par RIA).

Les études cliniques suivantes ne seront pas détaillées dans le présent avis :

- **Une étude clinique (Kalder et al.)**[111] avait pour objectif de comparer les effets du traitement par 1 mg d'estradiol associé à 0,5 mg d'acétate de noréthistérone comparé à 2,5 mg de tibolone sur la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par absorptiométrie par rayons X à double énergie (DXA) au niveau de la colonne vertébrale, du col fémoral et de la hanche, après un maximum de 2 ans de traitement chez 50 femmes ménopausées (non décrite car monocentrique).
- **Une étude clinique (Papadakis et al.**)[112] a évalué l'effet du THM sur la DMO et l'indice de texture osseuse ou TBS (Trabecular Bone Score) au sein d'une cohorte de 1 279 femmes âgées de 50 à 80 ans, entre 2009 et 2012, à l'aide de questionnaires et d'ostéodensitométrie (non décrite car rétrospective).
- **Une étude clinique (Lorite et al.**)[113] observationnelle, monocentrique, avait pour objectif d'évaluer l'effet du THM après 20 ans de traitement chez 56 femmes hystérectomisées, âgées de 67 ans en moyenne, sur les symptômes de la ménopause, le profil lipidique et la densité osseuse (non décrite car observationnelle, monocentrique).
- **Une étude clinique (Lobo et al.**)[114] de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, menée aux États-Unis (étude REPLENISH) a évalué l'efficacité sur les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur modérées à sévères) de la ménopause sur une durée courte de 12 semaines et l'effet sur l'endomètre à un an d'un traitement hormonal, quotidien, continu, par voie orale, associant dans une même capsule de l'estradiol et de la progestérone[115] à divers dosages (mg) : 1/100 - 0,5/100 - 0,5/50 - 0,25/50 (non décrite car sur une durée courte de 12 semaines).

---

[106] Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, et al. Association Between Hormone Therapy and Muscle Mass in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open 2019; 2(8) Pages : e1910154. DOI : http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10154

[107] Bach, F. L., Sairally, B. Z. F. & Latthe, P. Effect of oestrogen therapy on faecal incontinence in postmenopausal women: a systematic review. Int. Urogynecology J. 31, 1289–1297 (2020).

[108] Alam, M. K. et al. Correlating estrogen replacement therapy and temporomandibular disorders: a comprehensive review following PRISMA principles and cochrane handbook for systematic reviews of interventions. BMC Oral Health 24, 93 (2024). DOI : http://dx.doi.org/10.1186/s12903-023-03697-2

[109] Chaves JDP, Figueredo TFM, Warnavin SVSC et al. Sex hormone replacement therapy in periodontology-A systematic review. Oral Dis 2020; 26(2) Pages : 270-284. DOI : http://dx.doi.org/10.1111/odi.13059

[110] Shah SA. Tibble H., Pillinger R., McLean S., Ryan D. et coll. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 147: 1662-70

[111] Kalder M et al. (2016). Comparison of combined low-dose hormone therapy vs. tibolone in the prevention of bone loss. Climateric, pp. 471-7.

[112] Papadakis G., Hans D., Gonzalez-Rodriguez E., et al. The benefit of menopausal therapy on bone density and microarchitecture persits after its withdrawal. J. Clin. Endo-crinol. Metab. 2016; 101: 5004-11

[113] Lorite MI., Cuadros AM., Rivera-Izquierdo MR., et al. Benefits for cardio-vascular system, bone density, and quality of life of a long-term hormone therapy in hysterectomized women: a 20-year follow-up study. Menopause. 2023; 30: 995-1001

[114] Lobo RA., Archer DF., Kagan R., et al. A 17ß-estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women. A randomized con-trolled trial. Obstet Gynecol. 2018; 132:161-70.

[115] La progestérone utilisée dans cette étude est une progestérone bio-équivalente à la progestérone de la spécialité UTROGESTAN.

- **Une étude clinique (Prior et al.)**[116] randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité de la progestérone micronisée seule sur les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) chez les femmes en péri-ménopause. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal sur les symptômes vasomoteurs après 3 mois de traitement. Cette étude n'est pas décrite car les recommandations préconisent l'association d'un estrogène au progestatif.
- **Une étude clinique (Beinert et al**.)[117] avait pour objectif était d'évaluer l'efficacité sur les symptômes vasomoteurs de la progestérone seule versus placebo chez 55 femmes ménopausées. Cette étude n'est pas décrite car elle a été interrompue prématurément par insuffisance de recrutement. De plus, les recommandations préconisent l'association d'un estrogène au progestatif.
- **Deux études cliniques (Tsiligiannis et al.**[118]**, Stevenson et al.**[119]**)** ont évalué l'efficacité d'une association fixe de 0,5 mg de 17-β estradiol et de 2,5 mg de dydrogestérone administrés par voie orale en schéma combiné continu versus placebo sur les symptômes vasomoteurs de femmes ménopausées (études non décrites car évaluation de faibles dosages d'estradiol et de dydrogestérone).
- **Une étude clinique (Gordon et al.)**[120] a randomisé 172 femmes, âgées de 45 à 60 ans, en péri-ménopause et ménopause précoce, pour recevoir un THM associant un patch d'estradiol (100 µg/j) en continu et la progestérone à la dose de 200 mg/j per os, 12 jours tous les 2 ou 3 mois ou un placebo, pendant 12 mois. Le score de dépression (CES-DS « *Center for Epidemiologic Studies–Depression Scale » ≥16*) était significativement plus faible dans le groupe traité par THM que dans le groupe placebo (17% vs 32%, p<0,05).
- **Une étude clinique (Yoon et al.)**[121] randomisée, comparative versus placebo, a évalué l'efficacité du THM sur la fonction cognitive chez les femmes ménopausées âgées de 57 à 82 ans ayant une atteinte cognitive modérée. Un total de 37 femmes ont été randomisées en deux groupes (placebo : n=18 et THM : n=19) pour recevoir pendant 24 mois de l'estradiol (0,1%, 2 mg/j) par voie cutanée associé à la progestérone micronisée (100 mg/j) par voie orale. Toutes les patientes ont reçu le donépézil à la dose croissante de 2,5 mg/j jusqu'à 10 mg/j. Seules 21 femmes (placebo : n=13 et THM : n=8) ont terminé l'étude. Les auteurs soulignent que les conclusions de l'étude sont préliminaires sur les critères primaires d'évaluation de la fonction cognitive, à savoir l'évolution du score MoCA (pour Montreal Cognitive Assessment) et du score MMSE (pour Mini Mental State Examination).

[116] Prior JC., Cameron A., Fung M., et al. Oral micronized pro-gesterone for perimenopausal night sweats and hot flushes a Phase III Canada-wide randomized Placebo-controlled 4 month trial. Sci. Rep. 2024;14 :17229. doi: 10.1038

[117] Beinert SV., Kleinsorge F., Worm J., et al. Effects of progesterone on vasomotor symptoms in postmenopausal women (PROGEST) – a prospective multi-center random-ized double-blind placebo-controlled trial (RDPCT). Geburtsh. Frauenheilkd. 2024; 84 :969-78. doi: 10.1055

[118] Tsiligiannis S., Wick-Urban BC., van der Stam J., et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. Maturitas 2020; 139: 20-6

[119] Stevenson JC., Ren M., Kahler E., et al. Ultra-low dose estradiol and dydrogesterone for the treatment of menopausal symptoms in a pooled, multi-ethnic population. Maturitas 2024. 190: 108117.

[120] Gordon JL., Rubinow DR., Eisenlohr-Moul TA., et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2018; 75: 149-57

[121] Yoon B-K., Chin J., Kim J-W., et al. Menopausal hormone therapy and mild cognitive impairment: a randomized, placebo-controlled trial. Menopause. 2018; 25: 870-6

- **Deux études cliniques (Hodis et al.[122], Miller et al.[123])** ont évalué le taux de variation de l'épaisseur de l'intima moyen de l'artère carotide (CIMT) sous THM (études non décrites car leur critère de jugement principal n'est pas cliniquement pertinent).
- **Une étude clinique (Hirschberg et al**.) [124] randomisée a comparé l'association drospirénone 2 mg/estradiol 1 mg à l'association acétate de noréthistérone 0,5 mg/estradiol 1 mg sur la densité mammaire après 6 mois de traitement (étude non décrite car l'association drospirénone/estradiol n'a pas été évaluée par la Commission de la Transparence).
- des analyses complémentaires de l'étude clinique randomisée WHI (Women's Health Initiative) portent sur :
  - l'analyse de différents critères de jugement, à savoir les maladies coronariennes, les cancers du sein, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les cancers colorectaux, les fractures de hanche et les décès dus à d'autres causes, évalués dans un sous-groupe de patientes âgées de 50 à 59 ans après une durée médiane totale de suivi de 18 ans (**Prentice et al.**)[125].
  - l'incidence des cancers ovariens et de l'endomètre dans la population de l'étude après une durée moyenne de 5,6 ans de traitement et une durée médiane totale de suivi de 20 ans (**Chlebowski et al.**)[126].
  - l'incidence des cancers colorectaux dans la population de l'étude après une durée médiane de 5,6 ans de traitement et une durée totale de suivi de 24 ans (**Chlebowski et al**.)[127].
  - l'incidence de l'hypertension dans le sous-groupe de patientes non traitées par anti-hypertenseur à l'inclusion après une durée médiane de traitement de 5,6 ans et une durée totale de suivi de 13 ans (**Swica et al**.)[128].

Les traitements évalués portant sur l'association estrogène conjugué équin (0,625 mg/j) + acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg/j) non concernée par la réévaluation, ces études ne seront pas décrites.

- **Une analyse (Huang et al.)**[129] post hoc de l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) sur le risque de survenue de maladie coronarienne selon la présence ou non de bouffée de chaleurs à l'inclusion (étude non décrite car analyse post hoc).

[122] Hodis HN., Mack WJ., Henderson VW., et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N. Eng. J. Med. 2016; 374: 1221-31

[123] Miller et al.2019. « The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? » Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2019. Vol. 26, No. 9, pp. 1071-1084. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31453973/

[124] Lindén Hirschberg, A., Tani, E., Brismar, K., et al. (2019, Août). Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells-A prospective randomized trial. Maturitas. doi:10.1016/j.maturitas.2019.04.205

[125] Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age. Am J Epidemiol., vol. 190, n° %13, pp. 365-375, 2021 Feb 1.

[126] Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, et al. Menopausal Hormone Therapy and Ovarian and Endometrial Cancers: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. J Clin Oncol., vol. 42, n° %130, pp. 3537-3549, 2024 Oct 20.

[127] Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, et al. Estrogen Plus Progestin and Colorectal Cancer: Long-Term Findings From the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol. , vol. 42, n° %130, pp. 3530-3536, 2024 Oct 20.

[128] Swica Y, Warren MP, Manson JE, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. Menopause, vol. 25, n° %17, pp. 753-761, 2018 Jul.

[129] Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, et al. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. Menopause, vol. 25, n° %111, pp. 1286-1290, 2018 Nov.

- Des études ont évalué l'impact de la tibolone sur des critères biologiques : concentration plasmatique en apolipoprotéines et lipoprotéines[130,131,132], le profil lipidique[133], fibrinogène et antithrombine III[134] (études non décrites car analyses de critères biologiques).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Troubles vasomoteurs

La **méta-analyse de Sarri et al**.[135], incluant 47 études cliniques randomisées, regroupant 8 326 femmes ménopausées non hystérectomisées, conclut en termes d'efficacité sur les symptômes vasomoteurs que l'estradiol administré par voie transdermique (patch) en association à un progestatif, était supérieur au placebo (OR = 0,23 IC95% = [0,09 ; 0,57]) et apparaît comme le traitement ayant la plus forte probabilité d'être le plus efficace du réseau (69,8 %) ; l'estradiol administré par voie orale en association à un progestatif, était également supérieur au placebo (OR = 0,52 IC95% = [0,25 ; 1,06]) (4ème meilleur traitement du réseau, après la tibolone et l'actée à grappe).

L'actualisation de **la revue Cochrane (Formoso et al.)**[136] conclut comme précédemment que la tibolone était plus efficace que le placebo sur la diminution des symptômes vasomoteurs (différence moyenne standardisée (DMS=-0,99 IC95% [-1,10 ; -0,89] n=1 657, avec une hétérogénéité substantielle, I²=96%), le retrait des essais avec un risque élevé de biais d'attrition a atténué ce résultat (DMS=-0,61 IC95% [-0,73 ; -0,49], OR=0,33 IC95% [0,27 ; 0,41], I²=54%). Le traitement hormonal (TH) combiné était plus efficace que la tibolone sur la diminution des symptômes vasomoteurs (DMS=0,17 IC95% [0,06 ; 0,28], OR=1,36 IC95% [1,11 ; 1,66]). La tibolone a été associée à un risque plus élevé de saignements imprévus que le placebo (n=7814 femmes, OR=2,79 IC95% [2,10 ; 3,70] I²=43%) et un risque plus faible de saignement que le TH combiné (OR=0,32 IC95% [0,24 ; 0,41] I²=72%).

Une **revue systématique (Pickar J.H., et al**.)[137] suggère que l'incidence des saignements/spottings diminue avec le recours à l'hormonothérapie et au cours du temps.

➔ **Les données disponibles ne remettent pas en cause l'efficacité du THM sur les troubles vasomoteurs.**

---

[130] Li C, Wei M, Mo L, Velu P, et al. The effect of tibolone treatment on apolipoproteins and lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024 Jan; 292:8-16. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.020. Epub 2023 Oct 16.

[131] Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2017 May; 99:27-36. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.009. Epub 2017 Feb 16

[132] Kotani K, Sahebkar A, Serban C, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. Atherosclerosis. 2015 Sep;242(1):87-96. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.056. Epub 2015 Jul 2.

[133] Lv C, Zhang W, Tan X, et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2021 Jul; 169:105612. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105612. Epub 2021 Apr 16.

[134] Bała M, Sahebkar A, Ursoniu S, et al; Lipid Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of tibolone on fibrinogen and antithrombin III: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. Pharmacol Res. 2017 Oct ;124 :64-73. doi : 10.1016/j.phrs.2017.07.024. Epub 2017 Jul 29.

[135] Sarri, G., Pedder, H., Dias, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 124, 1514–1523 (2017).

[136] Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3.

[137] Pickar, J. H. et al. Uterine bleeding with hormone therapies in menopausal women: a systematic review. Climacteric J. Int. Menopause Soc. 23, 550–558 (2020).

3.2.2 Effets osseux

Une méta-analyse (Zhu et al.)[138] avait pour objectif d'évaluer l'association entre le THM et la survenue de fractures ; a inclus 28 études portant sur 33 426 femmes ménopausées (2 516 fractures). Le THM était associé à une baisse du risque de fractures totales (RR 0,74, IC95% [0,69-0,80]), de facture de hanche (RR 0,72, IC95% [0,53-0,98]) et de fracture vertébrale (RR 0,63, IC 95% [0,44-0,91]. Le traitement par estradiol était associé à une baisse plus importante que les estrogènes conjugués équins (p = 0,01). L'effet était plus important au cours de 3 premières années de traitement. Les auteurs mentionnent également une augmentation de l'incidence des thrombus.

La **revue systématique de la littérature (Goldštajn et al.)**[139] conclut que l'efficacité sur la densité minérale osseuse de l'estrogénothérapie, administrée par voie orale ou par voie transdermique, a été démontrée. Une initiation précoce du traitement et à des doses plus élevées est associée à un effet plus important quelle que soit la voie d'administration.

➔ **Les données disponibles ne remettent pas en cause le bénéfice osseux du THM.**

3.2.3 Qualité de vie

Il n'a pas été identifié de données pertinentes relatives à l'évaluation de la qualité de vie avec les traitements hormonaux de la ménopause.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance

3.3.1.1 Risque de méningiome avec certains progestatifs

En 2019, un risque de méningiome avait été identifié avec l'exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone[140,141,142] sur la base d'une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS du groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM/CNAM EPI-PHARE ; ce qui avait donné lieu, en 2020, à une réévaluation par la Commission de la Transparence de la spécialité ANDROCUR 50 mg dans ses indications de l'AMM, l'hirsutisme et le cancer de la prostate[143]. Le SMR de cette spécialité est insuffisant dans l'hirsutisme de la femme ménopausée.

L'EMA a déclenché une procédure de référence de l'article 31 pour clarifier davantage la relation entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome, et pour évaluer l'impact sur le rapport bénéfice-risque des spécialités en contenant. Le 14 février 2020, le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a émis sa recommandation. **Les données disponibles n'indiquent**

[138] Zhu, Linlin MS; Jiang, Xinyan MS; Sun, Yuhong MS et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause 23(4):p 461-470, April 2016. | DOI: 10.1097/GME.0000000000000519

[139] Goldštajn, M. Š. et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. Arch. Gynecol. Obstet. 307, 1727–1745 (2023).

[140] ANSM. Acétate de cyprotérone (ANDROCUR et ses génériques) et risque de méningiome : publication du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie. Publié le 09/07/2019 – Mis à jour le 30/10/2020.

[141] Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort-study. BMJ 2021;372:n37. doi:10.1136/bmj.n37.

[142] Weill A, Cadier B, Nguyen P, et al. Exposition prolongée a de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme - Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS - Rapport Epi-Phare. 2019; 106.

[143] HAS. Avis de la commission de la Transparence ANDROCUR. 7/10/2020.

pas de risque de méningiome pour les médicaments contenant des faibles doses d'acétate de cyprotérone (1 ou 2 milligrammes) en association avec l'éthinylestradiol ou le valérate d'estradiol et utilisés pour l'acné, l'hirsutisme, la contraception ou l'hormonothérapie substitutive. Cependant, par précaution, ils ne doivent pas être utilisés chez les personnes qui ont ou ont eu un méningiome. Ces informations ont été intégrées dans une mise à jour du RCP et de la notice d'information de la spécialité CLIMENE qui contient 1 mg d'acétate de cyprotérone par comprimé associé à l'estradiol (cf. paragraphe 3.3.2.1).

En juin 2021, suite à la publication de l'étude EPI-PHARE identifiant un risque de méningiome avec le nomégestrol[144] et la chlormadinone[145,146], l'ANSM a restreint leurs indications, assorti leur utilisation d'une surveillance par imagerie médicale, et modifié leurs conditions de prescription et de délivrance. En juin 2023, une autre étude EPI-PHARE[147,148] mettait en évidence l'existence d'un sur-risque de méningiome avec 3 autres progestatifs, médrogestone, médroxyprogestérone dans son indication contraception[149], promégestone[150]. La Commission de la Transparence a réévalué les spécialités à base de nomégestrol, de chlormadinone (avis du 12 juillet 2023[151,152]), de médrogestone (avis du 15 janvier 2025[153]) et a estimé que leur SMR était insuffisant dans l'indication « cycle artificiel en association avec un estrogène » en lien avec le sur-risque de méningiome identifié avec ces progestatifs.

Dans l'étude EPI-PHARE de juin 2023[147], les résultats sur le dispositif intra-utérin contraceptif au lévonorgestrel (13,5 et 52 mg) étaient très rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome. En date du 19 décembre 2024, une nouvelle étude EPI-PHARE[154] conclut que les résultats sont rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome concernant le lévonorgestrel oral, seul ou combiné aux estrogènes, indiqué dans la contraception. Le lévonorgestrel est le progestatif associé à l'estradiol entrant dans la composition des spécialités FEMSEPTCOMBI et FEMSEPTEVO, dispositifs transdermiques.

La médroxyprogestérone a été identifiée à risque de méningiome au dosage de 150 mg/1 ml de la spécialité DEPO-PROVERA indiquée dans la contraception[147]. **Concernant la médroxyprogestérone au dosage de 2,5 mg ou 5 mg associée à l'estradiol dans la spécialité DUOVA, une recommandation du PRAC préconise la mise en place de questionnaire de suivi de pharmacovigilance et aucune modification du RCP de cette spécialité n'a été requise.**

Dans l'étude EPI-PHARE[147] de juin 2023, les expositions à la progestérone (par voies orale ou intravaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée [155]) et à la dydrogestérone (spécialité DUPHASTON 10 mg, spécialité CLIMASTON à la dose de 2,5, 5 et 10 mg en association avec

[144] EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021

[145] EPI-PHARE. Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. Rapport final. Avril 2021.

[146] La spécialité de référence LUTERAN n'a plus d'AMM valide en France, seuls des génériques ont une AMM valide

[147] Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Utilisation de progestatifs et risque de méningiome intracrânien : une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). GIS EPIPHARE-ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, juin 2023, 97 pages.

[148] Noémie Roland, Anke Neumann, Léa Hoisnard et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ 2024;384:e078078 http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-078078

[149] DEPO-PROVERA 150 mg, contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

[150] SURGESTONE 0,5 mg (promégestone) n'est plus commercialisé depuis 2020 (AMM abrogée depuis 2021).

[151] HAS. Avis de la commission de la Transparence CHLORMADINONE VIATRIS 5 mg et 10 mg. 12 juillet 2023

[152] HAS. Avis de la commission de la Transparence LUTENYL. 12 juillet 2023

[153] HAS. Avis de la commission de la Transparence COLPRONE. 15 janvier 2025

[154] Noémie Roland, Epiphane Kolla, Mahmoud Zureik, Alain Weill. Contraception progestative orale et risque de méningiome intracrânien une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS). Rapport GIS EPI-PHARE-ANSM-CNAM. Saint-Denis, 19 décembre 2024, 86 pages.

[155] Spécialité PROGESTOGEL 1 %, gel pour application locale indiquée dans les pathologies mammaires bénignes.

l'estradiol) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien (respectivement OR de 0,88 [0,78-0,99], OR de 1,11 [0,89-1,40], OR de 0,96 [0,81-1,14]).

Sur la base du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la dydrogestérone/ estradiol, dans lequel il a été considéré qu'un lien de causalité entre la dydrogestérone/estradiol et le méningiome représentait au moins une possibilité raisonnable, le CMDh a estimé, en septembre 2024 que le rapport bénéfice-risque des spécialités contenant de la dydrogestérone/ estradiol restait inchangé sous réserve de modification des informations produit. Aussi, **la notice et le RCP des spécialités de la gamme CLIMASTON ont été mis à jour pour inclure la contre-indication de méningiome et préciser la nécessité d'assurer une surveillance afin de détecter les signes et symptômes de méningiomes chez les patientes utilisant la dydrogestérone/estradiol (cf. paragraphe 3.3.2.1).**

Aucun signal concernant le risque de méningiome n'a été identifié avec l'acétate de noréthistérone dans l'indication du THM par voie orale ; ce progestatif est associé à l'estradiol dans les spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS.

➔ **En conclusion, le risque de méningiome avec certains progestatifs est un nouveau risque identifié postérieurement à la réévaluation de 2014. Les spécialités contenant un progestatif à risque de méningiome (acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone) font l'objet d'un SMR insuffisant dans l'indication THM. Ces progestatifs ont d'autres indications en gynécologie et font l'objet de mesures de réduction du risque, incluant notamment une surveillance et une information des patientes.**

3.3.1.2 Maladie thrombo-embolique veineuse

Les nouvelles données cliniques étayent le sur-risque connu de maladie thrombo-embolique intégré aux RCP des THM à base d'estrogènes (cf paragraphe 3.3.2.2).

- **La méta-analyse de Kim et al**.[156] a inclus 26 études cliniques randomisées (dont 69,2% publiées avant 2006, date de la nouvelle analyse des résultats de l'étude WHI) et 47 études observationnelles (dont 38,3% publiées avant 2006).

Le THM était associé à un sur-risque de maladie thrombo-embolique dans les études cliniques randomisées « summary estimate » (SE) : 1,70 IC95% [1,33 – 2,16] et dans les études observationnelles SE : 1,32 IC95% [1,13 – 1,54]. Un sur-risque de maladie thrombo-embolique a été observé avec les estro-progestatifs dans les études cliniques randomisées SE : 2,28 IC95% [1,64 – 3,18] et dans les études observationnelles SE : 2,21 IC95% [1,51 – 3,22].

Il n'a pas été observé de sur-risque de maladie thrombo-embolique avec le THM par voie cutanée SE : 0,81 IC95% [0,60 – 1,09], contrairement à la voie orale (SE : 1,24 IC95% [1,11-1,39].

Le THM était associé à un **sur-risque d'embolie pulmonaire** dans les études cliniques randomisées SE : 1,26 IC95% [1,06 – 1,50]) et les études observationnelles SE : 1,44 IC95% [1,17 – 1,76].

- **Une méta-analyse (Rovinski et al.)**[157] regroupant 4 essais randomisés (dont les 2 études WHI), 9 études cas-témoins et 9 études de cohorte a évalué le risque thromboembolique sous traitement par estrogènes oraux (estrogènes équins, estradiol micronisé, valérate d'estradiol)

[156] Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. Scientific reports 2020; 10(1) Pages : 20631. doi : http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9

[157] Rovinski D, Ramos RB, Fighera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus nonoral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res , n° %1168, p. 83–95, 2018.

versus estrogènes non oraux (17 β estradiol), associés ou non à un progestatif chez les femmes en postménopause.

L'analyse concernant les estro-progestatifs oraux portait sur 10 études ayant inclus 786 561 cas contrôle et 153 426 patientes sous estro-progestatif oral, majoritairement des estrogènes équins. Aucune analyse n'était réalisée selon le type de formulation orale (estrogène équins, estradiol micronisé ou valérate d'estradiol). Les patientes n'avaient pas d'antécédent de maladie thrombo-embolique.

Le risque relatif de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices d'un THM estro-progestatif par voie orale, par rapport aux femmes non traitées par THM, était de 2,35 IC95% [1,90–2,90]) I² = 88% (hétérogénéité substantielle). Le risque relatif de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices d'estrogènes seuls ou associés à un progestatif par voie orale versus placebo était de 1,72 IC95% [1,47–2,01] I² = 86% (même hétérogénéité substantielle, 18 études, 252 538 utilisatrices d'estrogènes seuls ou associés à un progestatif et 868 514 cas contrôle), il était de **1,43 IC95% [1.34–1.53]) I² = 0% chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par voie orale** (10 études, 80 313 utilisatrices d'estrogènes seuls et 783 888 cas contrôle).

Le risque relatif de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices d'un THM oral versus les utilisatrices d'un THM non oral était de 1,66 IC95% [1,39–1,98] I² = 58% (12 études, 113 059 utilisatrices de THM non oral et 281 018 utilisatrices de THM oral).

Une absence de sur-risque de maladie veineuse thromboembolique a été observée chez les utilisatrices de THM par voie cutanée par rapport au groupe contrôle OR : 0,97 [0,90–1,06]) I² = 0% (9 études, 80 433 utilisatrices de THM cutané et 740 722 cas contrôle), **ainsi que chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par voie cutanée** OR : 0,95 [0.81–1.10]) I² = 14%.

- **La méta-analyse (Scarabin)**[158] inclut 7 études observationnelles (ce qui constitue une limite) totalisant 26 471 cas de maladie thrombo-embolique (735 utilisatrices d'estrogènes transdermiques, 3 103 utilisatrices d'estrogènes oraux et 22 633 non-utilisatrices).

Un sur-risque de maladie thrombo-embolique a été observé chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par voie orale RR 1,48 IC95% [1,39 -1,58], **mais pas par voie transdermique** RR 0,97 IC95% [0,87 – 1,09].

Sur la base de 3 études, l'association d'estrogènes transdermiques à la progestérone n'augmenterait pas le risque de maladie thrombo-embolique RR 0,93 IC95% [0,65 -1,33], tandis que l'association à l'acétate de nomégestrol ou à la promégestone serait associée à un sur-risque de maladie thrombo-embolique RR 2,42 IC95% [1,84 -3,18] I²<6%. Sur la base de 3 études, l'association d'estrogènes par voie orale et de médroxyprogestérone était associée à un sur-risque de maladie thrombo-embolique RR 2,77 IC95% [2,33 – 3,30] I²=0%).

- **La revue de la littérature (Goldštajn et al)**[139] suggère que l'administration cutanée du THM serait moins à risque de maladie thrombo-embolique veineuse que l'administration par voie orale (10 études dont 7 études cas-contrôle et 3 études de cohorte ; seules 2 études n'ont pas mis en évidence de différence entre THM par voie cutanée et THM par voie orale).

➔ **En conclusion, ces publications confirment l'existence du risque thrombo-embolique, lequel est intégré dans les RCP. Certaines publications suggèrent que la voie transdermique serait moins à risque d'événements thombo-emboliques que la voie orale,**

[158] P.-Y. Scarabin (2018) Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis, Climacteric, 21:4, 341-345, DOI: 10.1080/13697137.2018.1446931

toutefois les RCP des spécialités concernées n'intègrent pas de différence en termes de risque thrombo-embolique entre la forme orale et la voie transdermique (cf. paragraphe 3.3.2.2).

3.3.1.3 Maladies cardiovasculaires

Les nouvelles données cliniques étayent le sur-risque connu d'accident vasculaire cérébral intégré aux RCP des THM à base d'estrogènes (cf. paragraphe 3.3.2.3).

- **La méta-analyse de Kim et al**.[156] suggère que le **THM est associé à un sur-risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)** dans les études cliniques randomisées (SE : 1,14 IC95% : 1,04-1,25), mais pas dans les études observationnelles (SE : 0,98 IC95% : 0,85 – 1,13). Dans les études observationnelles, un **sur-risque d'AVC était observé avec le THM par voie orale** (SE : 1,24 IC95% : 1,11 – 1 ;39**), mais pas avec le THM non oral** (SE : 0,86 IC95% : 0,77-0,96).

Le THM n'était pas associé à un risque d'infarctus du myocarde dans les études cliniques randomisées (SE : 1,04 IC95% : 0,94 - 1,14), ce risque était diminué dans les études observationnelles (SE : 0,79 IC95% : 0,75- 0,84).

- La **méta-analyse d'Arayici ME et al.**[159] ne suggère pas d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec le THM (RR : 1,07 IC95% : 0,91-1,25, p = 0,37, n=25 047 femmes) ; la **méta-analyse de Chen Z. et al**.[160] basée sur les données de 5 études cliniques aboutit aux mêmes conclusions.

- **Une étude observationnelle (Johansson et al)**[161] réalisée à partir du registre national suédois a évalué le risque cardiovasculaire et thromboembolique chez des femmes âgées de 50 ans à 58 ans, exposées et non exposées au THM. Les femmes avec un antécédent d'infarctus du myocarde, AVC, maladie artérielle ou veineuse vasculaire périphérique, cancer étaient exclues. Un total de 77 512 femmes avaient débuté un traitement par THM et 842 102 femmes étaient non utilisatrices (depuis au moins 2 ans).

Un total de 24 089 femmes ont eu un événement : 10 360 (43,0%) une maladie coronaire, 4 098 (17,0%) un accident vasculaire cérébral, 4 312 (17,9%) un infarctus du myocarde, et 9 196 (38,2%) un accident thrombo-embolique veineux. **En analyse ITT, la tibolone était associée à un sur-risque de maladie cardiovasculaire (hazard ratio, HR : 1,52 IC95% 1,11 – 2,08) comparée aux non-utilisatrices**. **Un risque plus élevé de maladie coronaire** était observé avec la **tibolone** (HR : 1,46 IC95% 1,00 – 2,14) et le **THM par voie orale** (HR : 1,21 IC95% 1,00 – 1,46). **Un risque plus élevé de maladie thromboembolique était observé pour le THM continu par voie orale** (HR : 1,61 IC95% 1,35 – 1,92), **séquentiel** (HR : 2,00 IC95% 1,61 – 2,49), **et le THM par estrogène seul** (1,57 IC95% 1,02 - 2,44). **En analyse per protocole, la tibolone était associée à un sur-risque d'accident vasculaire cérébral** (HR : 1,97 IC95% 1,02 – 3,78) **et d'infarctus du myocarde** (1,94 IC95% 1,01 – 3,73), **mais pas à un surrisque d'accident thromboembolique veineux.**

---

[159] Arayici ME, Kilic ME, Yilmaz MB. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Risk of Heart Failure in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Clinical and Observational Studies. Pharmacoepidemiology and drug safety 2024; 33(10) Pages : e70029 DOI : http://dx.doi.org/10.1002/pds.70029

[160] Chen Z, Wu C, Huang Z. Association between estrogen replacement therapy and heart failure in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Prev Med 2024; 181 Pages : 107909. DOI : http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107909

[161] Johansson, T., Karlsson, T., Bliuc, D., et al. (2024, Novembre 27). Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial. BMJ. doi:10.1136/bmj-2023-078784

- **L'actualisation de la revue Cochrane (Formoso et al.)**[136] conclut que la tibolone apparait augmenter le risque d'AVC chez les femmes plus âgées.

➔ **En conclusion, ces publications confirment l'existence du risque d'AVC et du risque coronarien, lesquels sont intégrés dans les RCP. Certaines publications suggèrent que la voie transdermique serait moins à risque d'AVC que la voie orale, toutefois les RCP des spécialités concernées n'intègrent pas de différences de risque d'AVC entre la forme orale et la voie transdermique (cf. paragraphe 3.3.2.3).**

3.3.1.4 Pathologies mammaires

➔ **Hyperplasie mammaire**

Une méta-analyse (Zhang et al.)[162] incluant 9 publications (regroupant 556 901 femmes ménopausées ou en pré-ménopause) conclut que l'utilisation des estrogènes et/ou de la progestérone augmenterait significativement le risque d'hyperplasie mammaire (RR = 1,56, IC 95 % : 1,13 à 2,15, p<0,001, avec une hétérogénéité substantielle, I^2 = 78,9 %).

➔ **Cancer du sein**

Les nouvelles données cliniques étayent le sur-risque connu de cancer du sein avec le THM intégré aux RCP des THM à base d'estrogènes.

- **Une méta-analyse (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer)**[163], dont l'objectif était de définir les relations entre le risque du cancer du sein et la durée du THM ainsi que le type de THM, a inclus 58 études (24 prospectives, 34 rétrospectives) conduites aux États-Unis et en Europe, soit 143 887 femmes ménopausées avec un cancer du sein et 424 972 femmes ménopausées sans cancer du sein.

Les 24 études prospectives incluaient les ¾ des cas avec 108 647 cas de cancer diagnostiqués en médiane en 2005 (IQR 2000–09) à un âge moyen de 65 ans (SD 7) dont 55 575 (51%) ayant utilisé de THM. Les 34 études rétrospectives incluaient 35 240 cas de cancer diagnostiqués en médiane en 1995 (IQR 1992‑98) dont 15 642 (44 %) femmes ayant utilisé un THM.

Parmi les femmes ayant eu un cancer du sein identifiées dans les études prospectives, l'âge moyen de la ménopause était de 50 ans (SD 5), l'âge moyen de début du THM était de 50 ans (SD 6), et la durée moyenne d'utilisation du THM était de 10 ans (SD 6) chez les utilisatrices actuelles (*current users*) et 7 ans (SD 6) chez les anciennes utilisatrices (*past users*). Un total de 2 710 (7%) femmes étaient hystérectomisées parmi les 37 951 utilisatrices de THM estro-progestatif, et 31 187 (84%) femmes parmi les 37 213 utilisatrices d'estrogènes seuls.

Un sur-risque a été observé pour l'utilisation durant 1 et 4 ans (en moyenne 3 ans) chez les utilisatrices actuelles d'un **THM estro-progestatif** avec un RR : 1,60 (95%IC 1,52-1,69)**, d'un THM par estrogènes seuls** avec un RR : 1,17 (1,10-1,26). Pour l'utilisation durant 5 à 14 ans (en moyenne 9), le RR était de 2,08 (2,02-2,15) pour le THM estro-progestatif et de 1,33 (1,28 -1,37) pour le THM par estrogènes seuls.

[162] Zhang Y., Li Y-Y., Tao Z., Chen L-R., Yang X-L., Lai Y. The relationship between using estrogen and/or progesterone and the risk of mammary gland hyperplasia in women: a meta-analysis. Gyne-col. Endocrinol. 2022 ; 38 : 543-7.

[163] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2019, octobre 4). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. The Lancet, 1159-1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X

Selon les auteurs, en supposant que la relation soit causale, 5 ans de THM associant les estrogènes et les progestatifs en prise quotidienne augmenterait le risque de cancer du sein sur 20 ans de 8,3 %, de 7,7 % avec une prise intermittente, de 6,8 % avec les estrogènes seuls ; versus un risque de cancer du sein de 6,3 % chez les non-utilisatrices de THM. L'augmentation du risque absolu de cancer du sein au bout de 20 ans serait de 2 cas pour 100 femmes traitées à 50 ans pendant 5 ans (puis ne prenant plus le traitement pendant 15 ans) avec les estro-progestatifs en prise quotidienne, de 1,4 pour 100 femmes avec les estro-progestatifs en prise intermittente, de 0,5 pour 100 femmes avec les estrogènes seuls.

- **Une méta-analyse (Yang et al)**[164] a inclus 14 études (dont 5 études cliniques randomisées et 6 études de cohorte).

L'utilisation d'estrogènes seuls n'était pas associée à un sur-risque statistiquement significatif de cancer du sein (OR 1,11 IC95% (0,98 – 1,27), I² =13,9%) (5 études cliniques randomisées avec une durée inférieure à 3 ans et 7 études observationnelles). **L'utilisation d'estro-progestatifs mettait en évidence un sur-risque de cancer du sein** (OR 1,48 IC95% (1,30 – 1,68), I²=85,3%, hétérogénéité substantielle, 9 études observationnelles). Le risque augmentait avec la durée d'utilisation des estro-progestatifs : moins de 5 ans (OR 1,39 IC95% (1,09 -1,78) versus plus de 5 ans (OR 2,25 IC95% (1,82 – 2,80), avec une hétérogénéité importante (5 études de cohortes et 2 études cas-témoins). Il était suggéré un risque accru de cancer du sein associé à la prise continue de progestatif (OR = 2,90 ; IC95% = [1,82 ; 4,61]) par rapport à la prise séquentielle (OR = 1,76 ; IC95% = [1,28 ; 2,42]) (4 études de cohorte et 1 étude cas-témoin).

- **Une revue de la littérature (Stute et al.)**[165] conclut que le risque de cancer du sein n'est pas augmenté jusqu'à 5 ans de traitement par **l'association d'estrogène et de progestérone micronisée par voie orale**. Le THM par estrogène associé à la progestérone ou à la dydrogestérone était associé à un sur-risque faible de cancer du sein après environ 6 ans de traitement.

- **La méta-analyse (Kim et al.)**[166] a évalué le risque de cancer du sein dans la population asiatique, pour lesquelles le risque serait plus élevé.

- **Une étude cas-contrôle (Vinogradova et al.)**[167] a été réalisée au Royaume-Uni à partir des données enregistrées sur les bases QResearch et Clinical Practice Research Datalink (CPRD), liées aux données de l'Hospital Episode Statistics, aux données de mortalité de l'Office for National Statistics et du registre du cancer. Au total, 59 999 cas ont été identifiés via la base QResearch et 38 612 à partir de la base CPRD. A noter qu'à l'inclusion, une plus grande proportion de cas étaient obèses ou en surpoids, avaient un antécédent de tabagisme et de cancer du sein ou autre cancer, ou avaient un antécédent familial de cancer du sein par rapport aux témoins. Les résultats de cette étude observationnelle montraient un risque accru de cancer du sein associé à l'exposition à un traitement hormonal substitutif, que l'exposition au traitement

[164] Zhilan Yang, Ying Hu, Jing Zhang, et al (2016): Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis, Gynecological Endocrinology, DOI:10.1080/09513590.2016.1248932

[165] P. Stute, L. Wildt & J. Neulen (2018) The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review, Climacteric, 21:2, 111-122, DOI:10.1080/13697137.2017.1421925

[166] Kim S, Ko Y, Lee HJ, Lim J-E. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. Breast Cancer Res Treat 2018; 170(3) Pages : 667-675. DOI : http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4782-2

[167] Vinogradova, Y., Coupland, C. & Hippisley-Cox, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 371, m3873 (2020).

soit de courte (< 5 ans) ou longue durée (≥ 5 ans). Cette élévation du risque a été observée pour les traitements estrogéniques (OR = 1,15 ; IC95% = [1,09 ; 1,21]) et les traitements estro-progestatifs (OR = 1,79 ; IC95% = [1,73 ; 1,85]). L'association estradiol + dydrogestérone montrait un excès de risque plus faible (OR = 1,24 ; IC95% = [1,03 ; 1,48])) que l'association estradiol + noréthistérone (OR = 1,88 ; IC95% = [1,79 ; 1,99])).

- **Une actualisation de la revue Cochrane (Formoso et al.)**[156] avec la tibolone n'a pas mis en évidence de différence significative du risque de développer un cancer du sein chez les patientes sans antécédent de cancer du sein, entre les groupes traités par tibolone versus placebo (OR=0,52 IC95% [0,21 ; 1,25] I²=17%). L'impact de la tibolone sur les risques de récidive chez les patientes ayant survécu à un cancer du sein a montré une augmentation significative du risque de récidive chez les patientes traitées par tibolone versus placebo (OR=1,5 IC95% [1,21 ; 1,85]). L'AMM contre-indique l'utilisation de la tibolone en cas de cancer du sein connu ou suspecté ou d'antécédent de cancer du sein. Le risque de cancer du sein à long terme montrait un OR = 1,69 IC95% [0,78 – 3,67], 5 études cliniques randomisées, 4 835 femmes, I² = 0%.

➔ **En conclusion, ces publications confirment l'existence du risque de cancer du sein, lequel est intégré dans les RCP. Il est à noter que depuis la précédente réévaluation de 2014, suite à la publication du Lancet[163], le risque a été renforcé dans les RCP sur demande du PRAC (cf. paragraphe 3.3.2.4) et il a été ajouté des informations dans le RCP de LIVIAL (tibolone), concernant l'influence de la tibolone sur le risque de développer un cancer du sein (cf. paragraphe 3.3.2.5)**

3.3.1.5 Cancer de l'endomètre

Les nouvelles données cliniques étayent le sur-risque connu de cancer de l'endomètre intégré aux RCP des THM à base d'estrogènes (cf. paragraphe 3.3.2.5).

Le sur-risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées non hystérectomisées traitées par estrogène seul est documenté[168,204].

La revue de la littérature de Stute P., et al[169] conclut qu'à part l'étude ELITE avec la progestérone micronisée par voie vaginale 45 mg/jour 10 jours par mois, toutes les études montrent un effet protecteur des progestatifs.

Il n'est pas suggéré de différence entre les voies d'administration orale et transdermique sur la protection endométriale conférée par les progestatifs (Goldštajn et al[139]).

L'étude E3N[170] réalisée sur une cohorte de femmes affiliées à la MGEN suggère que l'utilisation par voie orale de la progestérone micronisée pourrait ne pas être aussi efficace que les autres progestatifs utilisés par voie orale pour la prévention du cancer de l'endomètre induit par les estrogènes seuls. Au sein d'une cohorte de 65 630 femmes ménopausées, 301 cancers de l'endomètre ont été identifiés (le suivi moyen était de 10,8 ans)[171]. En comparaison aux non-utilisatrices, l'utilisation d'estrogènes et de

[168] Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., et al, J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst. Rev. 1, CD004143 (2017).

[169] Stute, P., Neulen, J. & Wildt, L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric J. Int. Menopause Soc. 19, 316–328 (2016).

[170] Françoise Clavel-Chapelon for the E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. International Journal of Epidemiology, 2015, 801–809 doi: 10.1093/ije/dyu184 Advance Access Publication Date: 10 September 2014 Cohort Profile

[171] Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. American Journal of Epidemiology 2014; 180(5): 508-17.

progestérone micronisée serait associée à un sur-risque de cancer de l'endomètre (HR = 1,80, IC95% : 1,38 – 2,34) dépendant de la durée de traitement (≤ 5 ans, HR = 1,39 IC95% : 0,99 – 1,97), > 5 ans, HR = 2,66 IC95% : 1,87 – 3,77). Bien que l'utilisation d'estrogènes et de dydrogestérone n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (HR = 1,05, IC95% : 0,76 – 1,45), le risque augmenterait avec la durée d'utilisation en comparaison aux non-utilisatrices (> 5 ans, HR = 1,69, IC95% : 1,06 – 2,70).

Dans son rapport récent, outil d'aide à la prise en charge par l'hormonothérapie des manifestations cliniques liées à la ménopause, l'INESS[172] relève que sur 1 000 femmes en postménopause, l'usage de 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à la progestérone micronisée durant plus de 5 ans comparativement à l'absence d'hormonothérapie augmenterait de 8 cas le nombre de cancers de l'endomètre durant un suivi médian de 11 ans (niveau de preuve faible). Toutefois, cet effet serait nul lorsque l'usage du 17β-estradiol oral ou transdermique combiné à la progestérone micronisée durerait 5 ans ou moins (niveau de preuve très faible). Risque de base de 5 cas/1 000 sur suivi de 10,8 ans.

La publication (Sjögren et al.[173]) aboutit aux mêmes conclusions.

➔ **En conclusion, ces publications confirment l'existence du risque de cancer de l'endomètre, lequel est intégré dans les RCP (cf. paragraphe 3.3.2.5).**

3.3.1.6 Cancer de l'ovaire

Les données cliniques fournies étayent le sur-risque connu de cancer de l'ovaire intégré aux RCP des THM à base d'estrogènes (cf paragraphe 3.3.2.6).

- **La méta-analyse (Xiang et al.)** [174] a inclus 51 études (21 études de cohorte, 30 études cas-contrôle). Un **sur-risque de cancer de l'ovaire avec le THM** a été observé dans les études de cohorte RR : 1,20 IC95% [1,01-1,44] et dans les études cas-contrôle RR : 1,13 IC95% [1,04 – 1,22]. Le risque était inférieur en sélectionnant les études les plus récentes : études de cohorte réalisées après 2010 : RR de 1,15 IC95% [0,82 – 1,61], études cas-contrôle après 2006 : RR de 1,09 IC95% [0,93 - 1,27]. Il n'a pas été constaté de différence entre le THM combiné ou séquentiel.

- **La méta-analyse (Lui et al.)**[175] a inclus 36 études (totalisant 4 229 061 femmes) met en évidence une **augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les utilisatrices d'un THM** RR poolé = 1,29 IC95% [1,19–1,40]. Il s'agissait de **tumeurs malignes séreuses** RR = 1,50 IC95 % [1,35–1,68] et **endométrioïdes** RR = 1,48 IC95% [1,13–1,94].

- **La méta-analyse (Shi et al.)**[176] a inclus 12 études (9 études de cohorte totalisant 2 350 546 femmes et 7 549 cas de cancer de l'ovaire, 3 études cas-contrôle totalisant 1 347 cas et 2 052 contrôles). **Un sur-risque de cancer de l'ovaire** était identifié avec les **estrogènes seuls**

[172] INESS. Prise en charge des manifestations cliniques liées à la ménopause par l'hormonothérapie. Guides et normes. Septembre 2024.

[173] Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. Maturitas 2016; 91 Pages : 25-35. DOI : http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013

[174] Xiang, H., Wang, L., Sun, L., et al. (2024, Juillet). The risk of ovarian cancer in hormone replacement therapy users: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in endocrinology. doi:10.3389/fendo.2024.1414968

[175] Liu Y, Ma L, Yang X, et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:801.

[176] Shi, L.-f., Wu, Y., & Li, C.-y. (2016, Avril). Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Menopause. doi:10.1097/GME.0000000000000550

« pooled hazard ratio » (HR)/risque relatif (RR) = 1,37 IC95% [1,19 – 1,58], p < 0,001**, les estro-progestatifs** pooled HR/RR = 1,27 IC95% [1,18 – 1,36], p < 0,001, **et les traitements par estrogènes puis progestatifs** pooled HR/RR = 1,55 IC95% [1,05 – 2,30], p = 0.027. **Une augmentation du risque était observée avec les traitements séquentiels** pooled HR/RR = 1,27 IC95% [1,04 – 1,54], p = 0,018; et **les traitements continus** pooled HR/RR = 1,31 IC95% [1,08 – 1,58], p = 0,006. **Le THM était associé un sur-risque de cancer séreux de l'ovaire** (pooled HR/RR = 1,46, IC95% [1,28-1,67], p < 0,001), mais pas au cancer de l'ovaire à cellules claires, endométrioïde ou mucineux.

- **Les résultats de la méta-analyse (Beral et al.[177])** mettent en évidence un risque de cancer de l'ovaire significativement plus élevé chez les patientes ayant eu recours à une hormonothérapie par rapport aux patientes n'y ayant jamais eu recours : RR = 1,14 IC95% [1,10 - 1,19] p < 0,0001. Le risque était identifié avec les estrogènes seuls ou associés aux progestatifs. Le risque était plus important chez les patientes ayant recours à une hormonothérapie au moment de l'étude RR = 1,41 IC95% [1,32 - 1,50], p < 0,0001). Le risque était augmenté chez les patientes ayant recours à l'hormonothérapie moins de 5 ans RR = 1,43 IC95% [1,31- 1,56] p < 0,0001). Il s'agissait de cancer séreux RR = 1,53, IC95% [1,40 – 1,66] p<0,0001 ou endométrioïde RR 1,42 IC95% [1,20 - 1,67] p<0,0001. Le risque accru persistait plus de 10 ans après avoir arrêté le THM RR = 1,25 IC95% [1,07 – 1,46] p=0,005).

➔ **En conclusion, ces publications confirment le risque de cancer de l'ovaire qui fait partie des risques déjà connus et intégrés dans les RCP (cf. paragraphe 3.3.2.6).**

3.3.1.7 Mortalité globale

La méta-analyse de Kim et al.[156] suggère que **le THM n'était pas associé à un sur-risque de décès de toutes causes** (« summary estimate » (SE) : 1,00 IC95% : 0,96 – 1,04 dans les études cliniques randomisées ; SE : 0,90 IC95% : 0,79 – 1,02 dans les études observationnelles) **et de décès de cause cardiovasculaire** (SE : 0,96 IC95% : 0,83 – 1,12 dans les études cliniques randomisées ; SE : 0,81 IC95% : 0,61 -1,07 dans les études observationnelles).

Les méta-analyses ci-après ne suggèrent pas de surmortalité de toutes causes avec le THM :

- Benkhadra et al.[178], incluant 52 068 femmes ménopausées, RR = 0,99 ; IC95 % : 0,94 - 1,05,
- Gu Y., et al[179], incluant 44 639 femmes ménopausées, RR = 0,96 ; IC95% : 0,85 - 1,09, I²=14 %) entre le groupe de patientes recevant une hormonothérapie et le groupe contrôle (placebo ou abstention thérapeutique),
- Marjoribanks et al[77] : aucun effet sur la mortalité toute cause n'a été mis en évidence que les patientes présentent ou non des antécédents ou facteurs de risque.

➔ **En 2014, il n'avait pas été relevé par la Commission de sur-risque de décès de toutes causes avec le THM. Ces nouvelles publications sont cohérentes avec ce constat.**

[177] Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015;385(9980):1835–42. DOI : http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1

[178] Benkhadra, K., Mohammed, K., Al Nofal, A., et al. (2015, Novembre). Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. doi:10.1210/jc.2015-2238

[179] Gu, Y., Han, F., Xue, M., et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. BMC Womens Health 24, 60 (2024).

3.3.1.8 Cancer du côlon

Une analyse (Liu et al.[180]) à partir d'une cohorte suédoise de 1 160 351 femmes, visant à évaluer le risque de cancer colorectal chez les femmes sous THM de façon comparative aux femmes non-utilisatrices de THM, conclut que le THM en particulier l'estrogénothérapie réduirait le risque de cancer colorectal d'autant plus que les femmes étaient d'anciennes utilisatrices. Les conclusions de la revue systématique (Nakhostin L et al.[181]) sont cohérentes avec celles de la Commission en 2014 qui relevait une absence de modification ou une diminution du risque sous estrogènes seuls et sous traitement estro-progestatif.

3.3.2 Données issues du RCP

Lors de la réévaluation de 2014, les RCP et notices intégraient déjà les différents risques identifiés avec les estrogènes et les progestatifs indiqués dans le THM, excepté le risque de méningiome avec certains progestatifs qui a été postérieurement mis en évidence. Depuis la réévaluation, excepté ce risque nouvellement intégré aux RCP des spécialités à base des progestatifs concernés par ce risque, des modifications ont été réalisées sur les RCP afin de préciser les informations relatives à ces risques déjà identifiés. Elles ont notamment porté sur le risque de cancer du sein qui a été précisé.

Excepté pour le risque de méningiome, les informations reprises ci-après sont communes aux médicaments évalués, toutefois le libellé exact peut comporter des variations dans les formulations entre RCP, aussi il convient de se reporter aux RCP des spécialités concernées pour les libellés précis des RCP. Il est à noter que le RCP de DUPHASTON (dydrogestérone) fait état des mises en garde spéciales et précautions d'emploi ainsi que des effets indésirables associés avec un traitement estro-progestatif et invite à consulter la rubrique 4.4 et le RCP des spécialités à base d'estrogène.

3.3.2.1 Méningiome

Suite au risque de méningiome identifié avec certains progestatifs, des informations relatives au risque de méningiome ont été intégrées dans les RCP et les notices postérieurement à la réévaluation de 2014.

Le RCP de CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone) et celui de CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone) précise que ces spécialités ne doivent pas être utilisées chez les personnes qui ont ou ont eu un méningiome (ajout de la contre-indication : méningiome ou antécédents de méningiome).

Le RCP de CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone) précise que des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone, principalement à des doses élevées de 25 mg et plus et sur une durée prolongée (voir rubrique 5.1 du RCP). Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, tout traitement contenant de la cyprotérone, y compris CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone), doit être interrompu par mesure de précaution.

Le RCP de CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone) précise que des cas de survenue de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de dydrogestérone/estradiol. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. En cas de diagnostic de méningiome chez un

[180] Liu Q., Simin J., Debelius J., Fall K., Sadr-Azodi O. et coll. Menopausal hormone therapies and risk of colorectal cancer: a Swedish matched-cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53:1216–25.

[181] Nakhostin L, Stadler A, Stute P. Impact of menopausal hormone therapy on colorectal cancer risk-A systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2021; 95(3) Pages : 390-397. DOI : http://dx.doi.org/10.1111/cen.14469

patient, tout traitement à base de dydrogestérone/estradiol doit être arrêté (voir rubrique 4.3 du RCP). Une diminution du volume tumoral a été observée après l'arrêt du traitement.

Le RCP de COLPRONE (médrogestone) précise que des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée de médrogestone (plusieurs années). Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par COLPRONE le traitement devra être arrêté et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3 du RCP). Dans certains cas, le volume du méningiome s'est stabilisé à l'arrêt du traitement par COLPRONE.

La spécialité DUPHASTON (dydrogestérone) est contre indiquée en cas de méningiome et mentionne l'effet indésirable « augmentation de la taille des néoplasmes dépendants des progestatifs (par exemple méningiome) » avec une fréquence « rare ».

3.3.2.2 Maladie thrombo-embolique veineuse

Les RCP des spécialités à base d'estrogène seul ou d'associations estro-progestatives précisent les informations suivantes.

Les THS sont associés à un risque accru de 1,3 à 3 fois plus élevé d'évènements thromboemboliques veineux (TEV), comme la thrombose veineuse ou l'embolie pulmonaire. Le risque de TEV est accru pendant la première année d'utilisation.

Etude WHI – Risque augmenté de TEV après 5 ans de prise

Age (années)	Incidence pour 1000 patientes prenant un placebo pendant plus de 5 ans	Risque relatif et IC95%	Cas supplémentaires pour 1000 patientes ayant pris un THS
Œstrogènes seuls per os*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinaison œstrogènes et progestatifs per os			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Etude chez les femmes hystérectomisées

Rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » de LIVIAL (tibolone)

Dans une étude épidémiologique utilisant la base de données GRPD, le risque d'accidents thromboemboliques veineux associé à la tibolone était inférieur au risque associé aux autres THS, mais seule une faible proportion de femmes était sous tibolone et une faible augmentation du risque par rapport aux non-utilisatrices ne peut pas être exclue.

3.3.2.3 Maladies cardiovasculaires

Les RCP des spécialités à base d'estrogène seul ou d'associations estro-progestatives précisent les informations suivantes.

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les femmes de plus de 60 ans prenant des THS combinant œstrogènes et progestatifs.

Le traitement œstrogénique seul ou les traitements associant œstrogènes et progestatifs sont associés à une augmentation du risque relatif d'AVC ischémique d'environ 1,5 fois. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté par la prise de THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée de traitement, mais comme le risque de référence est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC ischémique chez les femmes qui prennent un THS augmente avec l'âge.

Etudes combinées WHI – Risque supplémentaire d'AVC ischémique* pour une durée de traitement de plus de 5 ans

Age (années)	Incidence pour 1000 patientes prenant un placebo pendant plus de 5 ans	Risque relatif et IC95%	Cas supplémentaires pour 1000 patientes ayant pris un THS
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

*Aucune différence n'a été faite entre les AVC ischémique et hémorragique

Tibolone :

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS oestroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4 du RCP). Il n'existe pas de données suggérant que le risque d'infarctus du myocarde associé à la tibolone soit différent du risque associé à d'autres THS.

Accident vasculaire cérébral

Une étude randomisée contrôlée de 2,9 ans a estimé que le risque d'accident vasculaire cérébral était multiplié par 2,2 chez les femmes (âge moyen 68 ans) du groupe tibolone 1,25 mg (28/2 249) comparées aux femmes du groupe placebo (13/2 257). La majorité (80 %) des accidents vasculaires cérébraux était ischémique.

Le risque spontané d'accident vasculaire cérébral est fortement âge-dépendant. Ainsi, l'incidence sur une période de 5 années est estimée à 3 cas pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 cas pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

Chez les femmes utilisant la tibolone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires seraient environ de 4 cas pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et de 13 cas pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

3.3.2.4 Cancer du sein

En août 2019, la méta-analyse Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer publiée dans le Lancet[163] confirmait le risque augmenté, déjà connu, de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS. Ce risque est plus élevé pour les associations oestro-progestatives que pour les œstrogènes seuls et augmente également avec la durée de traitement. D'autre part, au-delà de 5 ans de traitement ce surrisque de cancer du sein peut persister jusqu'à 10 ans ou plus après l'arrêt du THS.

En mai 2020, le PRAC, après avoir évalué toutes les données disponibles, a recommandé de mettre à jour les informations produit (RCP et notice patient) de tous les THS en lien avec le risque connu de cancer du sein[182], afin de mentionner que l'augmentation du risque de cancer du sein, chez les femmes utilisant un THS, devient apparent après environ trois ans d'utilisation. Après l'arrêt du THS, cet excès de risque diminue avec le temps et le délai nécessaire pour revenir au risque de base dépend de la durée de l'utilisation antérieure du THS. Les nouvelles informations indiquent que le risque peut persister pendant 10 ans ou plus chez les femmes qui ont utilisé un THS pendant plus de 5 ans. Auparavant, on estimait que ce retour au risque de base était de 5 ans maximum.

[182] New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 11-14 May 2020 PRAC – 22 juin 2020 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf

Le RCP des spécialités concernées précise désormais que les données disponibles montrent[183] une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estro-progestatif ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement

Les femmes prenant un traitement combinant œstrogènes et progestatifs pendant plus de 5 ans ont un risque jusqu'à deux fois supérieur d'avoir un cancer du sein diagnostiqué.

L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls et de tibolone comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé, contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-dessous.

Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives - Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS pendant plus de 5 ans (50-54 ans)*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1000 patientes ayant pris un après 5 ans
THS œstrogénique			
50	13,3	1,2	2,7
THS combinant œstrogènes et progestatifs			
50	13,3	1,6	8,0

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez dans les pays développés des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)
Note : étant donné que l'incidence du cancer du sein varie d'un pays de l'UE à l'autre, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein changera proportionnellement.

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m2)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS pendant plus de 10 ans (50-59 ans)*	Risque relatif	Cas supplémentaires pour 1000 patientes ayant pris un après 5 ans
THS par œstrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association oestroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8

*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez dans les pays développés des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)
Note : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

Etude WHI US – risque augmenté de cancer du sein après 5 ans de prise

Age (année)	Incidence pour 1000 patientes prenant un placebo pendant plus de 5 ans	Risque relatif & IC95%	Cas supplémentaires pour 1000 patientes ayant pris un THS plus de 5 ans (IC95%)
Œstrogène seul			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)**

[183] Auparavant le RCP précisait les données disponibles « suggèrent » une augmentation du risque de cancer du sein.

Œstrogène et progestatif‡			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0-9)

**Etude WHI chez des femmes hystérectomisées, qui ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein
‡Quand l'analyse est limitée aux femmes qui n'ont pas pris de THS avant l'étude, il n'y a pas d'augmentation du risque apparent pendant les 5 années de traitement : après 5 ans, le risque est plus élevé que chez les non-traitées.

Extrait de la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Tibolone

Une méta-analyse des études épidémiologiques, y compris l'étude Million Women Study (MWS), a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de la dose de 2,5 mg. Ce risque est apparu au bout de 3 ans d'utilisation et a augmenté avec la durée de la prise, voir rubrique 4.8 du RCP. Après l'arrêt du traitement, l'augmentation du risque diminuera avec le temps et la durée nécessaire pour revenir à la normale dépend de la durée pendant laquelle le THS a été suivi. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Aucune donnée sur la persistance du risque après l'arrêt du traitement n'est disponible pour la tibolone, mais une tendance similaire ne peut être exclue.

Etude « Million Women Study (MWS)». Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans*	Risque relatif #	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'estrogènes seuls			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Associations estro-progestatives			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
Tibolone			
50 - 65	9 - 12	1,3	3 (0 - 6)

Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais il augmente avec la durée du traitement. Note : puisque l'incidence de base du cancer du sein varie d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.
* Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés

3.3.2.5 Cancer de l'endomètre

Les RCP des spécialités à base d'estrogènes et d'associations estro-progestatives précisent les informations suivantes.

Pour les spécialités à base d'estrogènes il est précisé que les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre.

Le risque de cancer endométrial est d'environ 5/1 000 femmes avec un utérus ne prenant pas de THS.

Chez les femmes avec un utérus, la prise de THS avec œstrogènes seuls n'est pas recommandée car cela augmente le risque de cancer endométrial.

Les études épidémiologiques ont montré que l'augmentation du risque de cancer endométrial varie entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires pour 1 000 femmes âgées entre 50 et 65 ans, en fonction de la durée de traitement par œstrogènes seuls et en fonction de la dose d'œstrogènes.

L'ajout d'un progestatif au traitement par œstrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. L'étude MWS, a montré que la prise d'un THS combiné (séquentiel ou continu) pendant 5 ans n'augmentait pas le risque de cancer endométrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Tibolone

Le risque du cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 chez les femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS.

Deux études observationnelles, la Million Women Study (MWS) et le General Practice Research Database (GRPD) ont montré que les femmes traitées par la tibolone en pratique courante avaient un risque augmenté de diagnostic du cancer de l'endomètre (MWS : RR=1,78 ; IC95% [1,4 – 2,3] et GRPD : RR=1,5 ; IC95% [1,0 – 2,3]). Dans ces études, le risque augmentait avec la durée d'utilisation. Deux études randomisées et contrôlées (LIFT et THEBES) présentent des résultats contradictoires sur ce sujet, seule l'étude LIFT montrant un risque augmenté de cancer de l'endomètre (aucun cas de cancer de l'endomètre n'a été diagnostiqué dans le groupe placebo (n=1773) versus 4 cas dans le groupe tibolone (n=1746). Cela correspond à un diagnostic de 0,8 cas de cancer de l'endomètre supplémentaire pour 1000 femmes utilisant LIVIAL par an dans cette étude (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.3.2.6 Cancer de l'ovaire

Les RCP des spécialités à base d'estrogènes ou d'associations estro-progestatives précisent les informations suivantes.

➔ A la rubrique « effets indésirables »

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué.

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a démontré un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de traitement (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56).

Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, la prise d'un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, environ 2 femmes sur 2 000 auront un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de cinq ans.

➔ A la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement. D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8 du RCP).

Tibolone

Dans l'étude MWS, l'utilisation d'un THS pendant 5 ans a conduit à 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices. Cette étude a montré que le risque relatif de cancer ovarien associé à la tibolone était similaire à celui associé aux autres THS.

3.3.2.7 Formes cutanées d'estradiol seul ou associé à un progestatif

Le RCP des formes cutanées mentionne que les formes cutanées peuvent entrainer des réactions au site d'application (érythème avec ou sans prurit), moins fréquentes si le dispositif transdermique est appliqué au niveau de la partie supérieure externe des fesses en changeant chaque fois de site d'application. Comme avec toute formulation locale, bien que cela soit extrêmement rare, une sensibilisation de contact peut survenir. Les femmes qui présentent une sensibilisation de contact à l'un des composants du patch doivent être averties qu'une réaction sévère d'hypersensibilité peut survenir si l'exposition au produit responsable est maintenue.

3.3.2.8 Données du RCP d'UTROGESTAN (progestérone)

Le RCP de la spécialité UTROGESTAN (progestérone) précise pour la voie orale : somnolence ou sensations vertigineuses fugaces, survenant 1 à 3 heures après ingestion du produit. Dans ce cas, diminuer la posologie par prise, ou modifier le rythme des prises (par exemple, pour une posologie de 200 mg/jour, prendre les 200 mg le soir au coucher en une seule prise, à distance des repas), ou adopter la voie vaginale.

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Ne font pas l'objet d'un PGR : ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone), COLPRONE (médrogestone), DERMESTRIL (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), DUOVA (valérate d'estradiol, acétate de médroxyprogestérone), DUPHASTON (dydrogestérone), FEMSEPT (estradiol), FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OESTRODOSE (estradiol), OROMONE (estradiol hémihydraté), PHYSIOGINE (estriol), PROVAMES (estradiol), THAIS (estradiol), THAISSEPT (estradiol), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone), UTROGESTAN (progestérone).

ESTREVA (estradiol hémihydraté) : le résumé des risques du PGR (version 1.0) en date du 19 septembre 2023 ne comporte aucun risque important identifié, risque important potentiel ou informations manquantes.

CLIMASTON (estradiol, dydrogestérone) : le résumé des risques du PGR (version 1.0) en date du 19 février 2014 est présenté ci-dessous.

Risques importants identifiés	Maladie coronarienne
	AVC
	Thrombose veineuse
	Cancer du sein
	Cancer de l'ovaire
	Cancer de l'endomètre
	Affections hépatiques
	Affections de la vésicule biliaire

Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

LIVIAL (tibolone) : le résumé des risques du PGR en date du 31/07/2020, est présenté ci-dessous.

Risques importants identifiés	Cancer de l'endomètre Cancer du sein AVC
Risques importants potentiels	Infarctus du myocarde Cancer de l'ovaire Evènements thromboembolique veineux
Informations manquantes	Aucune

Les laboratoires ont fourni les derniers PSUR depuis le précédent examen par la Commission qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

3.3.4 Autres informations

Des informations relatives aux risques de maladie thrombo-embolique, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, extraites des recommandations du CNGOF et du GEMVi figurent en annexe 4.

Dans ses travaux récents ayant pour objectif d'élaborer un outil d'aide à la prise en charge, par l'hormonothérapie, des manifestations cliniques liées à la ménopause, l'INESS[172] relève que selon les résultats de la revue systématique de la littérature primaire, l'hormonothérapie systémique pourrait entrainer certains risques pour la santé, mais ceux-ci varient en fonction du type d'estrogène utilisé (dit bio-identique ou classique), de la voie d'administration (orale ou transdermique), de l'âge au début du traitement et de la durée d'usage. Par exemple, l'initiation du 17β-estradiol combiné à une progestagène avant 60 ans diminuerait le risque de cancer du sein comparativement à l'absence d'hormonothérapie, alors que l'amorce à 60 ans ou plus augmenterait le risque. De plus, l'usage de la voie transdermique n'augmenterait pas le risque de thrombo-embolie veineuse, d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein ou de maladie de la vésicule biliaire comparativement à un placebo ou à l'absence d'hormonothérapie, contrairement à l'usage de la voie orale qui augmenterait le risque de ces événements. Toutefois, il est important de noter que les niveaux de preuve scientifique associés à ces constats sont généralement très faibles ou faibles et que peu d'études ont inclus des femmes en périménopause.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Il est à noter que depuis la réévaluation par la Commission en 2014, un certain nombre de spécialités n'ont plus d'AMM valide[184] et certaines spécialités avec une AMM ne sont plus commercialisées[185].

Selon le récent rapport de la mission parlementaire[1], en 2024, 2,5% des femmes de 45 ans[186] et plus, en France métropolitaine, ont acheté un THM au moins une fois.

Ce pourcentage était de 6% selon les données déclaratives de l'étude ELISA réalisée en 2020 sur un échantillon de 4 041 femmes âgées de 50 à 65 ans, ayant répondu à un questionnaire en ligne[1],[187]. Si l'on restreint aux femmes dont l'âge se situe autour de la survenue de la ménopause, c'est-à-dire entre 45 ans et 60 ans, le pourcentage de femmes utilisant un THM en France était de 3,8%. En moyenne, les femmes qui ont acheté un THM en 2024 avaient 53,5 ans au moment de la primo-délivrance. Au regard de la date de primo-délivrance pour les femmes ayant suivi un THM en 2024 en métropole et en Outre-Mer, la durée moyenne de traitement au THM est de 5,1 ans. Les gynécologues sont majoritairement (57%) des primo-prescripteurs chez les femmes de plus 45 ans, pour 59% chez les femmes entre 45 et 60 ans.

Le pourcentage d'utilisatrices de THM âgées entre 50 et 69 ans en France était de 35,7% à l'époque de la publication de l'étude WHI (Novembre 2002 - Janvier 2003).

Selon une étude récente basée sur les données de l'assurance maladie[188], entre 2001 et 2023, le nombre de boîtes remboursées de THM a diminué de 75 %, passant de 25 à 6,3 millions. Le nombre de boîtes de THM systémiques a diminué de 86 % (passant de 20,4 millions à 2,9 millions), tandis que pour les THM locaux la baisse était de 19 % (de 4,2 à 3,4 millions de boîtes).

Concernant les progestatifs ayant des indications en gynécologie, dont le THM, l'étude EPI-PHARE[147] précise que l'utilisation de certains progestatifs est en diminution en France. Entre 2006 et 2022, la prévalence[189] et l'incidence[190] de l'utilisation de la progestérone orale et intra-vaginale ont été en baisse régulière, même si la progestérone reste largement utilisée avec environ 200 000 femmes exposées par mois en 2022. L'utilisation de la dydrogestérone seule est en diminution progressive en France entre 2006 et 2018, avec environ 150 000 femmes traitées par mois en 2006 contre environ 84 000 femmes traitées par mois en 2018-2022.

Il existe également une baisse d'utilisation régulière des traitements à base d'association entre la dydrogestérone et l'estradiol (CLIMASTON) entre 2006 et 2022, mais beaucoup moins marquée (environ 58 000 utilisatrices par mois en 2006, contre 34 000 en 2022), avec toutefois un pic de nouvelles utilisatrices en 2020.

Après une baisse régulière de l'utilisation de la médrogestone entre 2006 et 2015, on observe une stabilisation des délivrances entre 2015 et 2018 autour de 9 000 personnes exposées par mois en

[184] AVADENE (estradiol, gestodène), CLIMODIENE (estradiol, diénogest), DELIDOSE (estradiol), DIVINA (valérate d'estradiol, acétate de médroxyprogestérone), ESTRAPATCH (estradiol hémihydraté), MENAELLE (progestérone), NAEMIS (estradiol/acétate de nomégestrol), OESCLIM (estradiol hémihydraté), SURGESTONE (promégestone), VIVELLEDOT (estradiol), dispositif transdermique.

[185] ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), KLIOGEST NOVOFEMME TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone)

[186] La définition médicale de la ménopause physiologique naturelle est à partir de 45 ans (avant 45 ans, la ménopause est considérée comme n'étant pas « naturelle » et relevant d'une pathologie et d'une prise en charge spécifique).

[187] Florence Trémollieres, Gabriel André, Brigitte Letombe, et al. Persistent gap in menopause care 20 years after the WHI: a population-based study of menopause-related symptoms and their management. Maturitas 166 (2022) 58–64

[188] Rafael Amaro Costa, Ana-Maria Vilcu, Manon Cairat et al. Trends in the use of menopausal hormone therapy in France, 2001–2023. Maturitas 197 (2025) 108270.

[189] Le nombre d'utilisatrices à un moment donné.

[190] Le nombre de nouvelles utilisatrices pendant une période donnée.

France, puis une augmentation importante de son utilisation à partir de 2019 avec près de 30 000 femmes exposées mensuellement en 2022.

Certains laboratoires ont transmis des données d'utilisation ou de consommation (cf. annexe 5).

3.5 Modification du parcours de soins

Le RCP des spécialités précise qu'avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif, il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant. Les examens, y compris d'imagerie médicale comme une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Par ailleurs, les données cliniques disponibles suggèrent qu'il pourrait exister une différence d'effet entre la voie orale et la voie transdermique, notamment le risque de maladie thrombo-embolique ou de survenue d'accident vasculaire cérébral serait moindre avec la voie cutanée versus la voie orale, toutefois les RCP des spécialités concernées ne reflètent pas ces différences.

Il n'a pas été identifié de données permettant d'estimer un éventuel impact sur l'organisation des soins des THM.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

En 2014, la réévaluation par la Commission des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause (symptômes de déficit en estrogènes et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique) faisait suite à des signaux de tolérance. Sur la base de l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission avait maintenu le service médical rendu (SMR) important des spécialités concernées, à base d'estrogènes seuls ou associés à des progestatifs, ou de progestatifs seuls, et le SMR modéré de PHYSIOGINE (estriol). La Commission avait recommandé l'utilisation de ces traitements, dans le respect des préconisations formulées concernant leur place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 2.2.1).

La saisine du ministère de la Santé sollicitait une actualisation des données scientifiques sur le THM, lequel fait l'objet de publications particulièrement nombreuses, en lien notamment avec leur recul d'utilisation important, les signaux qui ont émergé au début des années 2000, les évolutions successives des formulations et des compositions du THM. Les nouvelles données cliniques apportent les informations suivantes.

Efficacité

En termes d'efficacité, aucune nouvelle étude clinique pertinente n'a été identifiée et il n'a pas été identifié de nouvelles données cliniques susceptibles de remettre en cause le bénéfice du THM qui

repose notamment sur l'amélioration des troubles du climatère, qui est un bénéfice observé à court terme sur des symptômes, en particulier les symptômes vasomoteurs et la prévention primaire des fractures ostéoporotiques quel que soit le risque fracturaire initial, qui représente un bénéfice à plus long terme d'évitement des fractures.

Tolérance

➔ Méningiome avec certains progestatifs

Le risque de méningiome augmente significativement avec l'âge ; la période de la ménopause est donc considérée comme la plus à risque. Lors de la précédente réévaluation par la Commission, les méningiomes qui avaient été observés dans certaines études cliniques ne constituaient pas un signal de tolérance identifié en lien avec la prise de progestatif dans le cadre du THM. Depuis 2019, un sur-risque de méningiome intracrânien a été mis en évidence avec l'utilisation prolongée (≥ 1 année) et à dose élevée de certains progestatifs, à savoir la médrogestone (5 mg), l'acétate de chlormadinone (5-10 mg/jour), le nomégestrol (3,75-5 mg/jour). Par conséquent, leur SMR est insuffisant dans leur indication du traitement substitutif de la ménopause et les spécialités à base de ces progestatifs n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de la ménopause (CHLORMADINONE VIATRIS (acétate de chlormadinone), avis du 12 juillet 2023, LUTENYL (acétate de nomégestrol) avis du 12 juillet 2023, COLPRONE (médrogestone) avis du 15 janvier 2025). Ces spécialités ont par ailleurs d'autres indications AMM en gynécologie et font l'objet de mesures de minimisation du risque mises en place par l'ANSM[191,192].

L'acétate de cyprotérone, identifié comme à risque de méningiome à dose élevée (≥ 25 mg/jour) et sur une durée prolongée avec la spécialité ANDROCUR dans ses indications hirsutisme et cancer de la prostate, dont le SMR est insuffisant dans l'hirsutisme de la femme ménopausée[143], entre dans la composition de la spécialité CLIMENE au dosage de 1 mg, en association avec l'estradiol. Les données disponibles n'indiquent pas de risque pour les médicaments contenant des faibles doses d'acétate de cyprotérone (1 ou 2 milligrammes) en association avec l'éthinylestradiol ou le valérate d'estradiol et utilisés pour l'acné, l'hirsutisme, la contraception ou l'hormonothérapie substitutive. Cependant, par précaution, ils ne doivent pas être utilisés chez les personnes qui ont ou ont eu un méningiome. Ces informations ont été intégrées dans une mise à jour du RCP et de la notice d'information de la spécialité CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone).

Il n'a pas été identifié de signal relatif à un éventuel sur-risque de méningiome, pour les progestatifs dans leur indication THM :

- le lévonorgestrel, utilisé par voie transdermique en association à l'estradiol dans les spécialités FEMSEPTEVO, FEMSEPTCOMBI. Les résultats des études EPI-PHARE étaient rassurants et en faveur de l'absence de risque de méningiome pour le lévonorgestrel oral seul ou associé aux estrogènes et le dispositif intra-utérin dans leurs indications contraception.
- l'acétate de noréthistérone associé à l'estradiol dans les spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS,
- la médroxyprogestérone au dosage de 2.5 mg ou 5 mg associée à l'estradiol dans la spécialité DUOVA ; la médroxyprogestérone identifiée à risque de méningiome au dosage de 150 mg/1

[191] https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acetate-de-chlormadinone-et-acetate-de-nomegestrol-mesures-pour-reduire-le-risque-de-meningiome

[192] https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-medroxyprogesterone-depo-provera-150-mg-3-ml-et-de-medrogestone-colprone-5-mg-liees-au-risque-de-meningiome-a-compter-du-1er-juillet-2024

ml de la spécialité DEPO-PROVERA utilisée dans la contraception[147] fait l'objet de mesures de minimisation du risque[192].

Les RCP des spécialités à base de lévonorgestrel, d'acétate de noréthistérone, de médroxyprogestérone indiquées dans le THM, en association avec l'estradiol, ne font pas mention d'un risque de méningiome et ne comportent aucune restriction d'utilisation en rapport avec le méningiome.

Dans l'étude EPI-PHARE[147], les expositions à la progestérone (par voies orale/intra-vaginale (spécialité UTROGESTAN) ou percutanée) et à la dydrogestérone (spécialité DUPHASTON 10 mg, spécialité CLIMASTON à la dose de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg en association avec l'estradiol) n'ont pas été associées significativement à un sur-risque de chirurgie de méningiome intracrânien. La notice et le RCP des spécialités de la gamme CLIMASTON (estradiol, dydrogestérone) ont été mis à jour pour inclure la contre-indication de méningiome et préciser la nécessité d'assurer une surveillance afin de détecter les signes et symptômes de méningiomes chez les patientes utilisant la dydrogestérone/estradiol. La spécialité DUPHASTON (dydrogestérone) est contre indiquée en cas de méningiome et mentionne l'effet indésirable « augmentation de la taille des néoplasmes dépendants des progestatifs (par exemple méningiome) » avec une fréquence « rare ».

➔ Autres risques identifiés avec les THM

En 2014, la réévaluation par la Commission faisait suite à des signaux de tolérance, à savoir l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un traitement hormonal de la ménopause (THM) estro-progestatif, de cancer de l'ovaire, d'accident vasculaire cérébral. Les nouvelles données disponibles confirment ces risques.

– Maladie thromboembolique veineuse

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MVTE) augmente avec l'âge atteignant une incidence annuelle de 1,25/1000 femmes dans la tranche d'âge 40–59 ans[202].

Les nouvelles données issues des méta-analyses (Kim et al.[156], Rovinski et al.[157]) confirment les données connues et concluent à une augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices d'estrogènes seuls ou associés à un progestatif par voie orale par rapport au placebo. Il est suggéré une absence de sur-risque de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices de THM par voie cutanée par rapport au groupe contrôle.

Il est à noter que pour la méta-analyse de Kim et al.[156], le protocole ne semble pas enregistré sur un registre de type PROSPERO. La question de recherche n'est pas clairement posée. Seules deux bases ont été consultées et aucun moyen n'a été mis en œuvre pour identifier des études qui n'auraient pas été publiées. Il est donc peu probable qu'elle soit exhaustive. Les critères d'éligibilité pour la sélection des études ne sont pas clairement mentionnés dans l'article. Les résultats mettent en évidence la forte hétérogénéité dans les études observationnelles et également des différences entre les estimations reposant sur les études contrôlées randomisées ou sur les études observationnelles. Différentes analyses en sous-groupe ont ensuite été réalisées selon le moment d'initiation du traitement substitutif, la présence de comorbidités, la voie d'administration (orale vs transdermique) et le type de traitement hormonal. Les analyses en sous-groupes permettent de formuler des hypothèses visant à identifier les populations les plus à risque ou la voie d'administration la moins à risque. Mais la qualité des données ainsi que le caractère exploratoire de ces résultats ne permettent pas de formuler de conclusions solides.

Toutefois, les RCP ne reflètent pas ces différences et les mentions relatives au risque de maladie thromboembolique veineuse des formes cutanées à base d'estradiol (seul ou associé à un progestatif)

sont identiques à celles des formes orales à base d'estrogènes dans les RCP des spécialités concernées.

- **Maladie cardiovasculaire**

Les données disponibles ne suggèrent pas de sur-risque d'infarctus du myocarde avec le THM, ni de sur-risque de mortalité cardiovasculaire avec le THM. Selon les RCP des spécialités à base d'estrogènes, le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les femmes de plus de 60 ans prenant des THS combinant œstrogènes et progestatifs. Il n'existe pas de données suggérant que le risque d'infarctus du myocarde associé à la tibolone soit différent du risque associé à d'autres THS.

- **Accident vasculaire cérébral**

En 2014, la Commission avait relevé que l'augmentation de risque d'accident vasculaire cérébral associé à la prise d'estro-progestatif et d'estrogène disparaît à l'arrêt du traitement ; le traitement par tibolone est lui aussi associé à une augmentation du risque d'AVC.

L'actualisation des données confirme le sur-risque d'accident vasculaire cérébral avec le THM et la tibolone, certaines publications suggérant que la voie cutanée serait moins à risque d'AVC.

Toutefois, ce risque, déjà identifié lors de la réévaluation de 2014, est intégré aux RCP des THM par voie orale ou voie cutanée qui précisent que le traitement œstrogénique seul ou les traitements associant œstrogènes et progestatifs sont associés à une augmentation du risque relatif d'AVC ischémique d'environ 1,5 fois. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté par la prise de THS. Le RCP de la tibolone précise le risque d'AVC était multiplié par 2,2 dans une étude tibolone versus placebo. La majorité (80 %) des AVC était ischémique. Chez les femmes utilisant la tibolone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires seraient environ de 4 cas pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et de 13 cas pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans.

- **Cancer du sein**

En 2014, la Commission avait relevé une augmentation du risque de cancer du sein sous traitement estro-progestatif, alors qu'il semble peu ou pas augmenté sous traitement estrogénique seul.

Les nouvelles données d'une méta-analyse publiée en 2019[163] ont mis en évidence un sur-risque de cancer du sein avec le THM estro-progestatif, excepté avec les estrogènes par voie vaginale (lesquels ne sont pas concernés par la réévaluation). Le risque de cancer du sein apparait plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport au THM combiné associant estrogène et progestatif. Certaines analyses de faible niveau de preuve suggèrent que le risque différerait selon la nature du progestatif utilisé et serait moindre avec la dydrogestérone ou la progestérone.

Le risque serait lié à la durée d'utilisation des traitements combinant estrogène et progestatif. Après l'arrêt du THM, un risque additionnel de cancer du sein a persisté pendant plus de 10 ans ; son ampleur dépendait de la durée de l'utilisation précédente, avec peu de risque additionnel après moins d'un an d'utilisation du THM.

Il s'agit d'une méta-analyse sur données individuelles, ce qui a permis d'harmoniser les définitions (e.g., current users, past users,etc.), d'ajuster sur les facteurs de confusion, d'analyser finement les sous-groupes (e.g., par type de progestatif ou durée du traitement). Les résultats reposent sur des données majoritairement prospectives et sur un échantillon important avec 143 887 cas appariés à 42 4972 témoins. Les limites sont le risque de biais de classification, les sources d'hétérogénéité qui ne peuvent pas être prise en compte et les données manquantes. Dans l'ensemble, les résultats sont cohérents avec ceux des précédents essais cliniques contrôlés randomisés et méta-analyses ; et

confirment l'augmentation du risque de cancer du sein en cas d'utilisation de THM. Mais l'interprétation doit rester prudente, plus particulièrement pour les faibles risques d'augmentation qui ne doivent pas être interpréter comme une absence de risque.

Les RCP et les notices des spécialités à base d'estrogènes seuls ou d'estro-progestatifs ont été actualisés et précisent désormais que les données disponibles « montrent » (qui a remplacé le terme « suggèrent ») une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estro-progestatif ou chez celles prenant un traitement à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement

Après l'arrêt du traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

A noter que selon le dernier bilan des cancers effectué par l'INCA[193], le cancer du sein est le 1er cancer chez les femmes (avec 61 214 nouveaux cas en 2023, en hausse de + 0,3%/an entre 2010 et 2023) et la 1ère cause de décès par cancer chez les femmes. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans. Parmi les nombreux facteurs de risque de cancer du sein cités par l'INCA figure « certains traitements hormonaux de la ménopause ».

- **Cancer de l'endomètre**

Le sur-risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls est bien documenté. L'association d'un progestatif vise à s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

En 2014, les données cliniques avaient suggéré une diminution du risque de cancer de l'endomètre associée à la prise de traitement continu versus séquentiel dans des études observationnelles.

Il n'a pas été identifié de nouvelles données cliniques de haut niveau de preuve évaluant le risque de cancer de l'endomètre en lien avec le schéma d'administration.

- **Cancer de l'ovaire**

En 2014, la Commission avait relevé que les études observationnelles sont en faveur d'une augmentation de risque associée à la prise d'estrogènes seuls et d'une augmentation moindre du risque associée à la prise de traitements estro-progestatifs.

Les méta-analyses (Beral et al.[177], Shi et al.[176], Lui et al.[175], Xiang et al.[174]) ont identifié les estrogènes seuls ou les associations estro-progestatives comme étant associés à un sur-risque de cancer de l'ovaire, principalement séreux ou endométrioïde.

Dans les méta-analyses de Lui et al.[175] et de Xiang et al.[174], la question de recherche n'est pas formulée de manière suffisamment claire pour comprendre les différences de critères d'extraction des données entre les deux méta-analyses, ce qui nuit à la cohérence et à l'interprétation des résultats. Les études incluses ont été menées sur une période très étendue [1981 – 2017], au cours de laquelle l'utilisation des THM a considérablement évolué. Cette variabilité temporelle peut introduire une hétérogénéité difficile à quantifier (idem pour les régions d'inclusion dans la mesure où les traitements peuvent varier d'une région à une autre). Cette limite est partiellement explorée dans l'étude Xiang et al. en sélectionnant les études publiées après 2006 ou 2010 selon le design sans que cette limite ne soit justifiée. De plus, le choix aurait plutôt du porter sur les périodes de traitement que sur la date de publication qui

[193] INCA. Panorama des cancers en France. Edition 2024.

est un mauvais proxis de la période d'inclusion tant les suivis ont été variables d'une étude à une autre. La définition de l'exposition n'est d'ailleurs pas précisée et dans la mesure où l'utilisation des THM a considérablement évolué sur cette période, il est peu probable que les traitements soient comparables entre les études (molécules, voie d'administration, dosage, etc.). Les variables prises en compte pour l'ajustement différaient largement d'une étude à l'autre : certaines prenaient en compte uniquement l'âge alors que d'autres prenaient en compte plus de facteurs de confusion. Cette hétérogénéité dans les ajustements peut entraîner un biais de confusion résiduel et affecter la validité interne des estimations combinées. Une hétérogénéité importante est observée, ce qui remet en question la robustesse du résultat global et les analyses en sous-groupes montrent également une forte hétérogénéité.

Par ailleurs, les RCP des spécialités concernées précisent que chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, la prise d'un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, environ 2 femmes sur 2 000 auront un diagnostic de cancer de l'ovaire sur une période de cinq ans.

A noter que selon le dernier bilan des cancers effectué par l'INCA[193], la ménopause tardive figure parmi les facteurs de risque de cancer de l'ovaire qui totalisaient 5 348 nouveaux cas en 2023, en baisse de -1,2 %/an entre 2010 et 2023, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans.

➔ **Impact de la durée de traitement**

Il n'a pas été identifié de donnée clinique pertinente permettant de déterminer la durée optimale de traitement par THM.

Discussion

Il est à noter que l'utilisation du THM est en constante diminution depuis plus de 10 ans en France.

Dans le cadre de la réévaluation en 2014, il avait été relevé qu'aucun élément de preuve de niveau de preuve 1[194] ne permettait de savoir si les sur-risques associés au THM étaient influencés ou non par le type d'estrogènes, par leur voie d'administration, par le type de progestatif ou par le délai entre la ménopause et l'instauration du THM. Des éléments de preuve de niveau de preuve 2 laissent penser que ces risques varient en fonction des différents types de traitements.

Plusieurs sources d'hétérogénéité ont été identifiées dans les résultats des études antérieures dont :

- la voie d'administration (orale versus transdermique),
- le type d'hormone utilisée (différentes entre les pays européens et les pays anglo-saxons)
- l'âge des femmes au moment de l'instauration du traitement,
- le délai écoulé depuis le début des symptômes de la ménopause,
- ou encore la durée du traitement.

Dans le cadre de la présente réévaluation, l'actualisation des données scientifiques confirme les différents risques identifiés lors de la réévaluation de 2014. Ces données, portant sur des méta-analyses (reposant pour partie sur des études observationnelles) et des études observationnelles, fournissent des résultats majoritairement sans analyses spécifiques par molécule, et parfois sans distinction de la voie d'administration (orale et cutanée). Ces publications intègrent souvent les données sur les molécules utilisées aux Etats-Unis et pas spécifiquement celles utilisées en France. Par ailleurs, les informations sur les caractéristiques et les éventuels facteurs de risque des femmes incluses, ainsi que sur

[194] Niveau 1 - preuve scientifique établie : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées

les conditions d'utilisation des THM (moment d'instauration, durée) sont souvent manquantes. De nombreuses sources d'hétérogénéité sont aussi relevées.

Les signaux de tolérance identifiés avec le THM, comportent parfois des modulations selon la composition du THM (estrogènes seuls ou associés avec un progestatif dans le cas du sur-risque de cancer de l'endomètre ou du sein, par exemple). Des différences sont suggérées, ou parfois constatées dans le cas du sur-risque de méningiome, selon les molécules d'une même classe, selon la voie d'administration cutanée ou orale, selon le moment de l'administration par rapport au début de la ménopause, selon la durée de l'administration. Il ressort notamment de plusieurs publications le fait que l'administration d'estrogènes par voie cutanée serait moins à risque thrombo-embolique, et moins à risque d'AVC par rapport à l'administration par voie orale. Ces résultats, qui penchent vers une utilisation préférentielle de la voie cutanée par rapport à la voie orale, sont toutefois d'un niveau de preuve peu robuste. A noter que selon l'International Menopause Society (IMS)[195], l'efficacité du THM cutané repose sur une perméabilité suffisante du stéroïde à travers la peau. L'alimentation, l'alcool, la consommation de drogues, le tabagisme, l'activité physique et le stress peuvent tous provoquer des modifications rapides et transitoires du flux sanguin périphérique, de l'absorption et du métabolisme. Il peut également y avoir des variations circadiennes du flux sanguin cutané, avec des niveaux plus élevés le soir, améliorant l'absorption. La tibolone semble davantage à risques d'AVC que les autres estrogènes.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles et de leur recul d'utilisation, l'efficacité des THM à court terme sur les symptômes climatériques de la ménopause ainsi que leur bénéfice osseux à plus long terme n'est pas remis en cause. Cette efficacité est à mettre en regard avec les multiples risques à plus long terme de ces traitements, qui ont différentes cibles : cardiovasculaire, veineuse, carcinologique sur le sein, l'ovaire, l'endomètre. Ces risques sont portés par les estrogènes, mais varient selon la composition du THM par estrogène seul ou associant estrogène et progestatif. Le THM estro-progestatif est identifié comme étant plus à risque de cancer du sein que le THM par estrogène seul, tandis les estrogènes seuls majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, ce risque étant atténué par l'association d'un progestatif. Il est à noter que le risque sur le cancer du sein a été confirmé depuis la précédente réévaluation par la Commission.

Plusieurs publications concluent que l'utilisation de la voie cutanée serait préférable à la voie orale, car moins à risques de maladie thrombo-embolique et d'AVC. Toutefois, ces résultats reposent sur des méta-analyses de faible niveau de preuve ; et les RCP des spécialités concernées n'intègrent pas ces différences.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des THM sur la morbi-mortalité ; bien que non formellement démontré, un impact sur la qualité de vie est attendu.

[195] Ménopause et THM en 2024 : répondre aux principales controverses – un livre blanc de l'International Menopause Society (IMS)

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le risque cardiovasculaire est le principal risque pour la santé des femmes en période de ménopause. Dans la tranche d'âge 40-54 ans, plus d'une femme sur 10 présente un niveau de santé cardiovasculaire dégradé. Les facteurs de risque cardiovasculaire au moment de la ménopause sont l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique, une mauvaise alimentation, un cholestérol élevé, le tabac, et la sédentarité. L'alcool, consommé en excès, aggrave les symptômes de la ménopause et figure parmi les facteurs de risque de cancer du sein. En dehors de la décision de prescrire ou pas un THM, il est primordial que les femmes soient informées sur ces facteurs de risque, et, le cas échéant, modifient leurs habitudes en évitant les comportements à risque (tabac, alcool, etc.) et adoptent une hygiène de vie qui contribuera favorablement à la prise en charge des symptômes de la ménopause.

Compte tenu de leur efficacité, qui n'est pas remise en cause, notamment sur les bouffées vaso-motrices et sur l'os, les THM ont une place dans la stratégie thérapeutique des troubles du climatère et dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, mais leur utilisation ne peut pas être recommandée pour toutes les femmes compte tenu de leur profil de tolérance comportant de multiples risques touchant différents organes : système veineux, cardiovasculaire, sein, ovaire, endomètre.

Il ressort des données disponibles que l'administration d'estrogènes par voie cutanée serait moins à risque thrombo-embolique, et moins à risque d'AVC par rapport à l'administration par voie orale. Ces résultats, qui penchent vers une utilisation préférentielle de la voie cutanée par rapport à la voie orale, sont toutefois d'un niveau de preuve peu robuste. Par ailleurs, les RCP des spécialités concernées n'établissent pas de différence de risques entre les 2 voies d'administration.

La décision de prescrire un traitement hormonal de la ménopause implique une évaluation rigoureuse, initiale et *a minima* annuelle, de leur balance bénéfices/risques au regard des caractéristiques de la femme ménopausée, prenant en compte notamment l'âge de survenue de la ménopause, le délai depuis la survenue de la ménopause, la présence d'antécédents et l'identification de facteurs de risque en rapport avec les effets cardiovasculaire (AVC), veineux, carcinologiques du THM.

Suite à l'identification, depuis la précédente réévaluation, du risque de méningiome en lien avec l'utilisation de certains progestatifs, à savoir l'acétate de chlormadinone, le nomégestrol, la médrogestone, ceux-ci n'ont plus de place dans la prise en charge des femmes ménopausées. Le risque de méningiome augmentant significativement avec l'âge, la période de la ménopause est considérée comme la plus à risque. L'identification de ce nouveau risque avec certains progestatifs a pour conséquence la nécessité de le prendre en compte lors de la prescription d'un progestatif, même si celui-ci n'est pas identifié comme étant à risque de méningiome chez la femme ménopausée. Certains progestatifs comportent des mises en garde et contre-indications en lien avec le risque de méningiome.

Les associations estro-progestatives et les progestatifs indiqués dans le traitement hormonal de la ménopause en association avec un estrogène sont recommandés chez les femmes non hystérectomisées, en prévention du risque d'hyperplasie endométriale consécutif au traitement estrogénique lorsqu'il est administré seul.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, les préconisations formulées par la Commission dans son avis de réévaluation du 18 mai 2014 restent d'actualité, à savoir :

- de bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente,
- de prescrire ces traitements dans le respect de leurs mises en garde et contre-indications,
- avant d'instaurer ou de réinstaurer 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, etc.) et adapté en fonction des cas individuels.
- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués. De plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité, afin de décider de la poursuite ou non du traitement.

Troubles du climatère

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

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

Prévention de l'ostéoporose post ménopausique

Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, les traitements estrogéniques ou estro-progestatifs de la ménopause sont indiqués chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

Ménopause précoce

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

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

Dans ces différentes situations, la durée optimale de traitement par THM ne peut être définie. Par ailleurs, les données disponibles sont en faveur d'une prescription au plus près du diagnostic de la ménopause afin d'optimiser le bénéfice osseux. La transition ménopausique, qui est un phénomène progressif et d'une durée variable, peut rendre difficile le diagnostic de ménopause.

En raison du risque de méningiome identifié avec la médrogestone pour la spécialité COLPRONE (médrogestone) et en raison du profil de tolérance cardiovasculaire (notamment à risque d'AVC) de la spécialité LIVIAL (tibolone), ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de la ménopause.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

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

- Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie. La carence œstrogénique associée à la ménopause peut avoir des conséquences métaboliques et cardiovasculaires importantes, et favorise le développement d'une ostéoporose.
- Il s'agit de médicaments à visée symptomatique.
- Compte tenu de l'efficacité reconnue du THM à court terme sur les symptômes climatériques, notamment sur les bouffées vaso-motrices et à plus long terme sur l'os, assortie d'un profil de tolérance comportant de multiples risques de cibles différentes : cardiovasculaire, veineuse, carcinologique sur le sein, l'ovaire, l'endomètre, avec depuis la précédente réévaluation une confirmation du risque de cancer du sein ; le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités indiquées dans la prise en charge des symptômes de la ménopause est modeste.
- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention au regard des thérapies disponibles dans le respect des préconisations formulées au paragraphe 5.1.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des conséquences de la carence œstrogénique associée à la ménopause et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou le parcours de soin ou de vie pour la patiente,

ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DERMESTRIL (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), DUPHASTON (dydrogestérone), DUOVA (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), ESTREVA (estradiol), FEMSEPT (estradiol), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OESTRODOSE (estradiol), OROMONE (estradiol hémihydraté), PHYSIOGYNE (estriol), PROVAMES (estradiol hémihydraté), THAIS (estradiol), THAISSEPT (estradiol), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) et UTROGESTAN (progestérone) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par :

- **ACTIVELLE 1 mg/ 0,5 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON 1 mg/ 5 mg, 1 mg/ 10 mg, 2 mg/ 10 mg (estradiol hémihydraté, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DERMESTRIL 25 µg/24h, 50 µg/24h, 100 µg/24h (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM 25 µg/24h, 50 µg/24h, 75 µg/24h (estradiol), DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), DUPHASTON 10 mg (dydrogestérone), ESTREVA 0,1 % (estradiol), FEMSEPT 50 µg/24h, 75 µg/24h, 100 µg/24h (estradiol), FEMSEPTCOMBI 50 µg /10 µg/ 24 heures (estradiol, lévonorgestrel), FEMSEPTEVO 50 µg/ 7 µg/ 24 heures (estradiol, lévonorgestrel), KLIOGEST 2 mg/ 1 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME 1 mg/1 mg (estradiol, acétate de noréthistérone), OESTRODOSE 0,06 % (estradiol), OROMONE 1 mg, 2 mg (estradiol hémihydraté), PROVAMES 1 mg, 2 mg (estradiol), THAIS 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures (estradiol), THAISSEPT 25 microgrammes/24 heures, 50 microgrammes/24 heures (estradiol), TRISEQUENS 2 mg/ 2 mg-1 mg/ 1 mg (estradiol, acétate de noréthistérone) et UTROGESTAN 100 mg, 200 mg (progestérone) reste important dans l'indication de l'AMM,**
- **PHYSIOGYNE 1 mg (estriol) reste modéré dans l'indication de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités précédemment citées sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%, excepté pour PHYSIOGYNE 1 mg (estriol) : 30 %**

5.3.2 LIVIAL (tibolone)

➔ Les symptômes vasomoteurs de la ménopause lorsqu'ils sont fréquents et intenses peuvent altérer notablement la qualité de vie. La carence œstrogénique associée à la ménopause peut avoir des conséquences métaboliques et cardiovasculaires importantes, et favorise le développement d'une ostéoporose.

➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.

➔ Compte tenu de son profil de tolérance comportant notamment un sur-risque d'accident vasculaire cérébral, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

➔ Compte tenu de son profil de tolérance comportant notamment un sur-risque d'accident vasculaire cérébral, LIVIAL (tibolone) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des conséquences de la carence œstrogénique associée à la ménopause et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,

- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un sur-risque d'accident vasculaire, il est attendu un impact négatif potentiel de LIVIAL (tibolone) sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

LIVIAL (tibolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIVIAL 2,5 mg (tibolone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LIVIAL 2,5 mg (tibolone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.3.3 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

- La carence œstrogénique associée à la ménopause favorise le développement d'une ostéoporose. L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral en particulier peuvent compromettre le pronostic vital.
- Il s'agit de médicaments à visée préventive.
- Compte tenu de l'efficacité reconnue du THM à long terme sur l'os, assortie d'un profil de tolérance comportant de multiples risques de cibles différentes : cardiovasculaire, veineuse, carcinologique sur le sein, l'ovaire, l'endomètre, avec depuis la précédente réévaluation une confirmation du risque de cancer du sein ; le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités indiquées dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique est modeste.
- Il s'agit d'un traitement seconde intention au regard des thérapies disponibles dans le respect des préconisations formulées au paragraphe 5.1.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact notable sur la qualité de vie de l'ostéoporose post-ménopausique et de la gravité de certaines fractures,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou le parcours de soin ou de vie pour la patiente,

ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OROMONE 2 mg (estradiol), PROVAMES 2 mg

(estradiol), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON 1 mg / 5 mg, 1 mg/ 10 mg, 2 mg/ 10 mg (estradiol, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OROMONE 2 mg (estradiol), PROVAMES 2 mg (estradiol), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON 1 mg / 5 mg, 1 mg/ 10 mg, 2 mg/ 10 mg (estradiol, dydrogestérone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DUOVA 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OROMONE 2 mg (estradiol), PROVAMES 2 mg (estradiol), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.3.4 COLPRONE (médrogestone)

Il n'a pas été identifié de nouvelle donnée susceptible de modifier l'appréciation par la Commission du service médical rendu de la spécialité COLPRONE (médrogestone) dans l'indication « cycle artificiel en association avec un estrogène » dans l'avis du 15 janvier 2025 :

- ➔ L'hyperplasie endométriale augmente le risque de cancer de l'endomètre.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, la période de la ménopause étant considérée comme la plus à risque de survenue de méningiome.
- ➔ Compte tenu du risque de méningiome identifié, il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour la médrogestone en association à un estrogène dans le cadre du traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée (cf. 5.1).

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu de l'identification d'un risque de survenue de méningiome imposant la mise en place de mesures de surveillance avec la réalisation d'imagerie cérébrale par IRM, il est attendu un impact négatif potentiel de COLPRONE (médrogestone) sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

COLPRONE (médrogestone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COLPRONE 5 mg (médrogestone) reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de COLPRONE 5 mg (médrogestone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « cycle artificiel en association avec un estrogène » et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du recul d'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause et de l'ensemble des données disponibles qui ne remettent pas en cause l'efficacité à court terme des THM sur les symptômes climatériques de la ménopause ainsi qu'à plus long terme leur bénéfice osseux,
- de cette efficacité à mettre en regard avec les risques multiples de ces traitements, qui ont différentes cibles : cardiovasculaire, thrombo-embolique veineuse, carcinologique sur le sein (avec une confirmation de ce risque depuis la précédente réévaluation par la Commission en 2014), l'ovaire, l'endomètre,
- de publications suggérant qu'il pourrait exister une différence d'effet entre la voie orale et la voie transdermique, notamment le risque de maladie thrombo-embolique ou de survenue d'accident vasculaire cérébral qui serait moindre avec la voie cutanée versus la voie orale ; toutefois les résumés des caractéristiques des produits des spécialités concernées ne reflètent pas ces différences,
- du risque de méningiome, qui a été nouvellement identifié avec certains progestatifs (chlormadinone, nomégestrol, médrogestone), ne constituant pas, en l'état actuel des connaissances, un signal pour les progestatifs utilisés dans le THM, à savoir l'acétate de cyprotérone (au dosage de 1 mg, cette molécule ayant été identifiée à risque de méningiome au dosage de 25 mg), l'acétate de médroxyprogestérone (au dosage de 2,5 mg ou 5 mg, cette molécule ayant été identifiée à risque de méningiome au dosage de 150 mg), la dydrogestérone, la progestérone, le lévonorgestrel ; le RCP des spécialités à base de dydrogestérone et d'acétate de cyprotérone comporte des mises en garde et contre-indications en rapport avec ce risque. Compte tenu de ces éléments, ce risque, nécessitant sa prise en compte lors de la décision de prescrire un progestatif, quel qu'il soit, chez la femme ménopausée,

la Commission considère que :

- **DERMESTRIL (estradiol), DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), ESTREVA (estradiol), FEMSEPT (estradiol), FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel), FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), OESTRODOSE (estradiol), THAIS (estradiol) et THAISSEPT (estradiol) apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux formes orales.**

- **ACTIVELLE (estradiol, acétate de noréthistérone), CLIMASTON (estradiol hémihydraté, dydrogesté-rone), CLIMENE (valérate d'estradiol, acétate de cyprotérone), DUPHASTON (dydrogestérone), DUOVA (estradiol, acétate de médroxyprogestérone), KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone), NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone), OROMONE (estradiol hémihydraté), PHYSIOGYNE (estriol), PROVAMES (estradiol hémihydraté), TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) et UTROGESTAN (progestérone) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.**

COLPRONE (médrogestone), LIVIAL (tibolone) : sans objet.

5.5 Population cible

Chaque année, entre 400 000 et 500 000 femmes entrent dans la ménopause et ce pendant environ 40% de leur vie compte tenu de l'accroissement de l'espérance de vie (espérance de vie de 85,6 ans en France pour les femmes au 1er janvier 2024).

Un total de 17,3 millions de femmes âgées de 45 ans et plus sont plus immédiatement concernées par la ménopause et sont actuellement en phase de péri-ménopause, de ménopause ou de post-ménopause[1]. Parmi ces femmes, un peu plus de 7 millions de femmes sont âgées entre 45 ans et 60 ans[196]. Entre 80 % et 90 % des femmes ressentent des symptômes associés à la périménopause et à la ménopause, susceptibles d'altérer significativement leur qualité de vie au quotidien[22], soit 5,6 à 6,3 millions de femmes. Une proportion de 20 à 25 % des femmes souffrent de troubles sévères[197]. Parmi celles-ci, un certain nombre ne pourra recevoir un THM en raison de contre-indications absolues ou relatives au THM (cancers hormonodépendants, maladies thrombo-emboliques, maladies cardiovasculaires, maladies hépatiques…) ; mais on ne dispose pas de données permettant d'estimer avec précision le nombre de femmes éligibles à un THM.

L'ostéoporose, dans sa forme post-ménopausique, qui représente près de 90 % des cas, touche environ 1 femme sur 3 après 50 ans, soit près de 5 millions de femmes en France[25]. Parmi celles-ci, le pourcentage de patientes avec une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose est difficile à estimer.

La population cible est estimée au maximum entre 5 millions et 6,3 millions de femmes.

5.6 Demande de données

Sans objet.

[196] INSEE. Bilan démographique 2024. Insee Première No 2033 Paru le : 14/01/2025

[197] Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins. (2024, octobre 17). La ménopause : s'informer et en parler. Consulté le 11 21, 2024, sur https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/sante-des-femmes/article/la-menopause-s-informer-et-en-parler

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

➔ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux présentations génériques (progestérone, tibolone).

6. Annexes

6.1 Annexe 1 : informations réglementaires

DCI (code ATC)	➔ **Estradiol (G03CA03)**
Présentations concernées	**DERMESTRIL 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique** – 8 sachets aluminium P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 340 906 6 0) **DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique)** – 8 sachets aluminium P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 340 904 3 1) **DERMESTRIL 100 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique** – 8 sachets aluminium P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 340 903 7 0) **DERMESTRIL SEPTEM 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique** – 4 sachets P-A-M-éthylène (SURLYN) aluminium polyéthylène papier de 1 dispositif (CIP : 34009 352 393 9 6) **DERMESTRIL SEPTEM 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique** – 4 sachets P-A-M-éthylène (SURLYN) aluminium polyéthylène papier de 1 dispositif (CIP : 34009 352 391 6 7) **DERMESTRIL SEPTEM 75 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique** – 4 sachets P-A-M-éthylène (SURLYN) aluminium polyéthylène papier de 1 dispositif (CIP : 34009 352 395 1 8) **ESTREVA 0,1 %, gel** – 1 poche aluminium de 50 g placée dans un flacon en polypropylène muni d'une pompe doseuse (CIP : 34009 339 130 8 3) **FEMSEPT 50 µg/ 24 heures, dispositif transdermique** – 4 sachets aluminium polyéthylène papier P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 346 107 8 3) **FEMSEPT 75 µg/ 24 heures, dispositif transdermique** – 4 sachets aluminium polyéthylène papier P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 346 106 1 5) **FEMSEPT 100 µg/ 24 heures, dispositif transdermique** – 4 sachets aluminium polyéthylène papier P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 346 105 5 4) **OESTRODOSE 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse** – 1 flacon polyéthylène polypropylène de 80 g avec pompe doseuse (CIP : 34009 338 292 4 7) **THAIS 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique**

– 8 sachets aluminium P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 340 909 5 0)

THAIS 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

– 8 sachets aluminium P-A-M-éthylène (SURLYN) de 1 dispositif (CIP : 34009 340 908 9 9)

THAISSEPT 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

– 4 sachets P-A-M-éthylène (SURLYN) aluminium polyéthylène papier de 1 dispositif (CIP : 34009 352 397 4 7)

THAISSEPT 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

– 4 sachets P-A-M-éthylène (SURLYN) aluminium polyéthylène papier de 1 dispositif (CIP : 34009 352 399 7 6)

OROMONE 1 mg, comprimé pelliculé

– 1 plaquette PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 351 167 5 8)

OROMONE 2 mg, comprimé pelliculé

– 1 plaquette PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 342 436 7 7)

PROVAMES 1 mg, comprimé pelliculé

– plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 346 666 7 4)

PROVAMES 2 mg, comprimé pelliculé

– plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 354 793 4 1)

➔ **Estriol (G03CA04)**

PHYSIOGINE 1 mg, comprimé sécable

– plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 338 263 4 5)

➔ **Tibolone (G03CX01)**

LIVIAL 2,5 mg, comprimé

– plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 354 358 6 6)

➔ **Cyprotérone et estrogène (G03HB01)**

CLIMENE, comprimé enrobé

– plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 11 comprimés blancs et 10 comprimés roses (CIP : 34009 336 043 7 0)

➔ **Dydrogestérone et estradiol (G03FA14)**

CLIMASTON 1 mg/ 5 mg, comprimé pelliculé

– plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 356 603 8 1)

➔ **Dydrogestérone et estradiol (G03FB08)**

CLIMASTON 1 mg/ 10 mg, comprimé pelliculé

– 1 plaquette thermoformée PVC-Aluminium calendaire de 14 comprimés blancs et 14 comprimés gris (CIP : 34009 352 643 5 0)

CLIMASTON 2 mg/ 10 mg, comprimé pelliculé

– 1 plaquette thermoformée PVC-Aluminium calendaire de 14 comprimés roses et 14 comprimés jaunes (CIP : 34009 343 852 4 7)

➔ **Lévonorgestrel et estradiol (G03FA11)**

FEMSEPTCOMBI 50 µg/ 10 µg/ 24 heures, dispositif transdermique

– 4 sachets papier polyéthylène aluminium copolymère d'éthylène de 1 dispositif (CIP : 34009 355 311 3 1)

FEMSEPTEVO 50 µg/ 7 µg/ 24 heures, dispositif transdermique

– 4 sachets papier polyéthylène aluminium copolymère d'éthylène de 1 dispositif (CIP : 34009 367 594 5 9)

➔ **Noréthistérone et estradiol198 (G03FA01)**

ACTIVELLE, comprimé pelliculé

– 1 boite avec distributeur polypropylène polystyrène de 28 comprimés (CIP : 34009 348 799 4 4)

KLIOGEST, comprimé pelliculé

– 1 distributeur journalier polystyrène polypropylène de 28 comprimés (CIP : 34009 331 455 5 2)

➔ **Noréthistérone et estradiol199 (G03FB05)**

NOVOFEMME, comprimé pelliculé

– 1 boîte avec distributeur polypropylène polystyrène de 16 comprimés rouges et de 12 comprimés blancs (CIP : 34009 358 479 2 8)

TRISEQUENS, comprimé pelliculé

– plaquette(s) thermoformée(s) de 12 comprimés bleus, 10 comprimés blancs et 6 comprimés rouges (CIP : 34009 325 488 2 8)

➔ **Médroxyprogestérone et estradiol (G03FA12)**

DUOVA 1 mg/2,5 mg, comprimé

– 1 plaquette thermoformée PVC-Aluminium PVDC de 28 comprimés (CIP : 34009 357 849 0 2)

DUOVA 1 mg/5 mg, comprimé

– 1 plaquette thermoformée PVC-Aluminium PVDC de 28 comprimés (CIP : 34009 357 851 5 2)

DUOVA 2 mg/5 mg, comprimé

[198] en association fixe

[199] pour administration séquentielle

	– 1 plaquette thermoformée PVC-Aluminium PVDC de 28 comprimés (CIP : 34009 357 853 8 1) ➔ **Dydrogestérone (G03DB01)** **DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé** – 1 plaquette PVC-Aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 321 929 4 6) ➔ **Médrogestone (G03DB03)** **COLPRONE 5 mg, comprimé** – 2 plaquettes thermoformées PVC-aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 313 086 1 4) ➔ **Progestérone (G03DA04)** **UTROGESTAN 100 mg, capsule molle orale ou vaginale** – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 30 capsules (CIP : 34009 323 275 1 5) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 90 capsules (CIP : 34009 358 767 8 2) **UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale** – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 15 capsules (CIP : 34009 348 399 6 2) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 45 capsules (CIP : 34009 358 768 4 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoires	Aspen France (PHYSIOGINE) Bayer HealthCare SAS (CLIMENE) Besins Healthcare France (OESTRODOSE, THAIS, THAISSEPT, UTROGESTAN) Neuraxpharm (COLPRONE) Norgine SAS (PROVAMES) Novo Nordisk (ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS) Organon France (LIVIAL) Orion Pharma (DUOVA) Theramex France (CLIMASTON, DUPHASTON, ESTREVA, FEMSEPT, FEMSEPTCOMBI, FEMSEPTEVO, OROMONE) Viatris Santé (DERMESTRIL, DERMESTRIL SEPTEM)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	**Date initiale :** ACTIVELLE (procédure de reconnaissance mutuelle) : 10/12/1998 CLIMASTON 1 mg/ 5 mg (procédure de reconnaissance mutuelle) : 06/03/2001 CLIMASTON 1 mg/ 10 mg (procédure de reconnaissance mutuelle) : 30/11/1999

	CLIMASTON 2 mg/ 10 mg (procédure de reconnaissance mutuelle) : 09/07/1997 CLIMENE (procédure nationale) : 22/02/1993 COLPRONE (procédure nationale) : 04/06/1996 DERMESTRIL (procédure nationale) : 04/06/1996 DERMESTRIL SEPTEM (reconnaissance mutuelle) : 19/11/1999 DUOVA (procédure de reconnaissance mutuelle) : 15/11/2001 DUPHASTON (procédure nationale) : 06/08/1979 ESTREVA (procédure de reconnaissance mutuelle) : 10/07/1995 FEMSEPT (procédure nationale) : 06/03/1998 FEMSEPTCOMBI (procédure de reconnaissance mutuelle) : 27/09/2000 FEMSEPTEVO (procédure de reconnaissance mutuelle) : 15/02/2005 KLIOGEST (procédure nationale) : 15/11/1988 LIVIAL (procédure nationale) : 19/05/2000 NOVOFEMME (procédure de reconnaissance mutuelle) : 18/01/2002 OESTRODOSE (procédure nationale) : 17/09/1990 OROMONE 1 mg (procédure nationale) : 25/05/1999 OROMONE 2 mg (procédure nationale) : 09/09/1992 PHYSIOGINE (procédure nationale) : 14/06/1995 PROVAMES 1 mg (procédure nationale) : 30/04/1998 PROVAMES 2 mg (procédure nationale) : 16/05/1994 THAIS (procédure nationale) : 04/06/1996 THAISSEPT (procédure de reconnaissance mutuelle) : 30/11/1999 TRISEQUENS (procédure nationale) : 24/12/1982 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I : ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone), FEMSEPTCOMBI, FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel), UTROGESTAN (progestérone), CLIMASTON (estradiol, dydrogestérone), DUOVA (estradiol, médroxyprogestérone), CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone), LIVIAL (tibolone), DUPHASTON (dydrogestérone), COLPRONE (médrogestone) – Liste II : DERMESTRIL, DERMESTRIL SEPTEM (estradiol), OESTRODOSE, THAIS, THAISSEPT (estradiol), PHYSIOGINE (estriol), OROMONE (estradiol), PROVAMES (estradiol), ESTREVA (estradiol), FEMSEPT (estradiol) COLPRONE (médrogestone) : médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) :

	– Depuis le 01/07/2024, la délivrance est conditionnée à la cosignature par le prescripteur et la patiente d'une attestation annuelle d'information dès que le traitement est renouvelé au-delà d'un an[200]. – Remise par le prescripteur à la patiente d'un document d'information pour toute première prescription ou renouvellement d'un traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par les laboratoires à la date du dépôt du dossier : Europe : – prise en charge dans certains pays européens : ACTIVELLE, CLIMASTON, CLIMENE, DERMESTRIL, DERMESTRIL SEPTEM, DUPHASTON, ESTREVA, FEMSEPT, FEMSEPTEVO, KLIOGEST, LIVIAL, NOVOFEMME, OESTRODOSE, PHYSIOGINE, TRISEQUENS, UTROGESTAN – pas de prise en charge dans d'autres pays européens : COLPRONE, DUOVA, OROMONE, PROVAMES, THAIS, THAISSEPT Etats-Unis : les spécialités concernées par la réévaluation n'ont pas d'AMM[201].
Autres indications de l'AMM	Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.
Rappel des évaluations précédentes	Cf. tableau 1.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 25 juin 2025. • Date d'adoption : 16 juillet 2025. • Date d'audition des laboratoires Besins Healthcare France et Theramex France et d'adoption de l'avis définitif : 24 septembre 2025. – Contribution de parties prenantes : Association Méningiomes dus à l'Acétate de cyprotérone, aide aux Victimes Et prise en compte des Autres molécules- Amavea – Expertise externe : oui

[200] ANSM. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de médroxyprogestérone (Depo Provera 150 mg/3 mL) et de médrogestone (Colprone 5 mg) liées au risque de méningiome, à compter du 1er juillet 2024. Publié le 01/07/2024.

[201] A noter que la FDA a rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché de LIVIAL (tibolone) en 2006.

6.2 Annexe 2 : indications AMM

NB : pour les indications complètes des spécialités consulter le RCP

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

➔ **Estradiol transdermique**

DERMESTRIL : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).

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

DERMERTRIL SEPTEM : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.

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

ESTREVA : « Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

FEMSEPT : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées, dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois (pour les ménopauses naturelles).

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

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

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

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

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

OESTRODOSE : « Traitement hormonal substitutif (THS) de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

➔ **Estro-progestatif voie transdermique**

FEMSEPTCOMBI (estradiol, lévonorgestrel) : « « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

FEMSEPTEVO (estradiol, lévonorgestrel): « Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.

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

➔ Estro-progestatif voie orale

ACTIVELLE, KLIOGEST (estradiol, acétate de noréthistérone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an. »

NOVOFEMME (estradiol, acétate de noréthistérone) : « Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes liés à la carence estrogénique chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois. »

TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois. »

DUOVA 1 mg /2,5 mg, 1 mg/5 mg et 2 mg/5 mg (estradiol, médroxyprogestérone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes non hystérectomisées ménopausées depuis plus de trois ans.

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

CLIMASTON 1 mg/ 5 mg (estradiol, dydrogestérone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois.

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

CLIMASTON 1 mg/ 10 mg et CLIMASTON 2 mg/ 10 mg (estradiol, dydrogestérone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois.

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

CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

➔ Estrogènes voie orale

OROMONE 1 mg, 2 mg (estradiol) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

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

PHYSIOGINE (estriol) : « Correction des symptômes liés à la carence œstrogénique lors des insuffisances ovariennes primitives ou secondaires naturelles ou artificielles, dans le cadre d'un traitement de courte durée. »

LIVIAL (tibolone) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an.

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

Pour toutes les femmes, la décision de prescrire de la tibolone doit être basée sur l'évaluation complète des risques individuels de la patiente et, particulièrement chez celles de plus de 60 ans, des risques d'accident vasculaire cérébral. »

PROVAMES 1 mg, 2 mg (estradiol) : « Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées [au moins 6 mois après les dernières règles].

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

➔ **Progestatifs voie orale**

DUPHASTON (dydrogestérone) : « Ménopause confirmée (cycle artificiel en association avec un estrogène) »

COLPRONE (médrogestone) : « Cycle artificiel en association avec un estrogène. »

UTROGESTAN (progestérone) :

Voie orale : « préménopause, traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement estrogénique).

Voie vaginale : dans toutes les autres indications de la progestérone, la voie vaginale représente une alternative à la voie orale en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (somnolence après absorption par voie orale). »

6.2.2 Ostéoporose post ménopausique

OESTRODOSE (estradiol) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

OROMONE 2 mg (estradiol) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

PROVAMES 2 mg (estradiol) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

CLIMENE (estradiol, acétate de cyprotérone) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (voir également rubrique 4.4 du RCP).

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

CLIMASTON 1 mg/ 5 mg, 1 mg/ 10 mg, 2 mg/ 10 mg (estradiol, dydrogestérone) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME et TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques et présentant une intolérance, ou une contre-indication, aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

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

DUOVA 1 mg /2,5 mg, 1 mg/5 mg et 2 mg/5 mg (estradiol, médroxyprogestérone) : « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture

ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

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

6.3 Annexe 3 : recherche bibliographique

Traitement substitutif hormonal de la ménopause : effets secondaires

Base bibliographique utilisée : Embase, Medline
Langue : français, anglais
Date limite : 01/2014 – 01/2025
Termes utilisés :

MESH.EXACT("Premenopause") OR MESH.EXACT("Menopause") OR MESH.EXACT("Postmenopause") OR MESH.EXACT("Menopause, Premature") OR MESH.EXACT("Perimenopause") OR MJEMB.EXACT("early menopause") OR MJEMB.EXACT("premenopause") OR MJEMB.EXACT("menopause") OR MJEMB.EXACT("postmenopause") OR TI,IF(menopause OR post PRE/0 menopause OR postmenopause OR peri PRE/0 menopause OR perimenopause OR premenopause OR "pre-menopause")
AND
MESH.EXACT("Hormone Replacement Therapy -- adverse effects") OR MESH.EXACT("Estrogen Replacement Therapy -- adverse effects") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy -- drug interaction") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy -- unexpected outcome of drug treatment") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy -- special situation for pharmacovigilance") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy -- side effect") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy -- adverse drug reaction") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy -- drug toxicity") OR MJEMB.EXACT("hormone substitution -- adverse drug reaction") OR MJEMB.EXACT("hormone substitution -- side effect") OR MJEMB.EXACT("hormone substitution -- unexpected outcome of drug treatment") OR MJEMB.EXACT("hormone substitution -- drug toxicity") OR MJEMB.EXACT("hormone substitution -- drug interaction") OR MJEMB.EXACT("hormone substitution -- special situation for pharmacovigilance") OR TI,AB,IF((estrogen* OR oestrogen* OR hormon*) NEAR/1 (therap* OR treatment* OR substitution*) NEAR/3 (adverse OR side OR unexpected)) OR TI,AB,IF((adverse OR side) PRE/1 (effect[*1] OR reaction[*1]) NEAR/1 ("hormone replacement therapy" OR "hormone replacement therapies"))
AND

→ Méta-analyses/revues systématiques
TI,IF(metaanalys[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis") OR EMB.EXACT("umbrella review") OR TI,IF(umbrella PRE/1 review)

→ Essais contrôlés randomisés
TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)

*MESH/EMB:descripteur IF:mot-clé auteur TI ::titre TIAB:titre/résumé DTYPE : type de document *:troncature*

Traitement substitutif hormonal de la ménopause et pathologies (cancers, ostéoporose, diabète, maladies cardiovasculaires, …)

Base bibliographique utilisée : Embase, Medline
Langue : français, anglais
Date limite : 01/2014 – 01/2025
Termes utilisés :

(MESH.EXACT("Premenopause") OR MESH.EXACT("Menopause") OR MESH.EXACT("Postmenopause") OR MESH.EXACT("Menopause, Premature") OR MESH.EXACT("Perimenopause") OR MJEMB.EXACT("early menopause") OR MJEMB.EXACT("premenopause") OR MJEMB.EXACT("menopause") OR MJEMB.EXACT("postmenopause") OR TI,IF(menopause OR post PRE/0 menopause OR postmenopause OR peri PRE/0 menopause OR perimenopause OR premenopause OR "pre-menopause"))
AND
(MJEMB.EXACT("hormone substitution") OR MESH.EXACT("Hormone Replacement Therapy") OR MESH.EXACT("Estrogen Replacement Therapy") OR MJEMB.EXACT("estrogen therapy") OR TI,AB,IF((estrogen* OR oestrogen* OR hormon*) NEAR/1 (therap* OR treatment* OR substitution*)))
AND
(MESH.EXACT("Breast Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("breast cancer") OR MJEMB.EXACT("breast tumor") OR MESH.EXACT("Ovarian Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("ovary cancer") OR MJEMB.EXACT("ovary tumor") OR MESH.EXACT("Lung Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("lung cancer") OR MJEMB.EXACT("lung tumor") OR MESH.EXACT("Esophageal Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("esophagus cancer") OR MJEMB.EXACT("esophagus tumor") OR MESH.EXACT("Melanoma") OR MESH.EXACT("Skin Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("skin cancer") OR MJEMB.EXACT("skin tumor") OR MESH.EXACT("Meningioma") OR MESH.EXACT("Meningeal Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("meningioma") OR MESH.EXACT("Stomach Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("stomach cancer") OR MJEMB.EXACT("stomach tumor") OR MESH.EXACT("Central Nervous System Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("meningeal tumor") OR MJEMB.EXACT("central nervous system cancer") OR MJEMB.EXACT("brain tumor") OR MJEMB.EXACT("central nervous system tumor") OR MESH.EXACT("Endometrial Hyperplasia") OR MJEMB.EXACT("endometrium hyperplasia") OR MESH.EXACT("Endometrial Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("endometrium cancer") OR MJEMB.EXACT("endometrium tumor") OR MESH.EXACT("Colorectal Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("colorectal cancer") OR MJEMB.EXACT("colorectal tumor") OR TI,IF(tumour[*1] OR tumor[*1] OR cancer[*1] OR neoplasm[*1] OR malignan*)
OR
MESH.EXACT("Osteoporosis") OR MESH.EXACT("Osteoporosis, Postmenopausal") OR MJEMB.EXACT("postmenopause osteoporosis") OR MJEMB.EXACT("osteoporosis") OR TI,IF(osteoporosis OR osteoporoses)
OR
MJMESH.EXACT("Diabetes Mellitus") OR MJEMB.EXACT("diabetes mellitus") OR TI,IF(diabetes)
OR
MJMESH.EXACT("Cognition Disorders") OR MJEMB.EXACT("cognitive defect") OR MJMESH.EXACT("Cognition Disorders") OR TI,IF(cognitive OR cognition)
OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Depressive Disorder") OR MJEMB.EXACT("depression") OR TI,IF(depressive OR depression)
OR
MJMESH.EXACT("Asthma") OR MJEMB.EXACT("asthma") OR TI,IF(asthma)
OR
MESH.EXACT("Venous Thromboembolism") OR MESH.EXACT("Thromboembolism") OR MJEMB.EXACT("venous thromboembolism") OR MJEMB.EXACT("thromboembolism") OR TI,IF(thromboemboli[*2]) OR MJMESH.EXACT("Cardiovascular Diseases") OR MJEMB.EXACT("cardiovascular disease") OR TI,IF(cardiovascular) OR MJMESH.EXACT("Stroke") OR MJEMB.EXACT("cerebrovascular accident") OR MJMESH.EXACT("Myocardial Infarction") OR MJEMB.EXACT("heart infarction") OR TI,IF((heart OR myocardial) PRE/0 infarction)
OR
MESH.EXACT("Fibrocystic Breast Disease") OR MJEMB.EXACT("fibrocystic breast disease") OR TI,IF("fibrocystic breast disease")
OR
MESH.EXACT("Lithiasis") OR MJEMB.EXACT("stone formation") OR TI,IF(lithiasis)
OR
MESH.EXACT("Urinary Incontinence") OR MJEMB.EXACT("urine incontinence") OR TI,IF((urinary OR urine) PRE/0 incontinence))

*MESH/EMB:descripteur IF:mot-clé auteur TI ::titre TIAB:titre/résumé DTYPE : type de document *:troncature*

6.4 Annexe 4 : extraits des recommandations du CNGOF et du GEMVi

Les textes ci-après sont des extraits des recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi.

6.4.1 Maladie thromboembolique veineuse[202]

Les estrogènes (ECE et estradiol) par voie orale augmentent le risque de MVTE en population générale de 1,7 par rapport au placebo (NP1). Le risque semble plus important avec les ECE qu'avec l'estradiol (NP2) ; il apparaît également modulé par le type de progestatif (NP2). L'estradiol par voie cutanée ne semble pas augmenter le risque de MVTE en population générale (NP2). Le risque de MVTE semble neutre avec l'association d'estradiol cutané et de progestérone micronisée, de dydrogestérone, acétate de chlormadinone, médrogestone, acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone, mais augmenté avec l'acétate de nomégestrol et la promégestone en population générale (NP3). Chez les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE (TVP ou EP), le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale augmente le risque de récidive de MVTE (NP1). Le THM par voie cutanée semble ne pas augmenter le risque de récidive de MVTE (NP2).

L'utilisation d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale chez les femmes obèses majore le risque de MVTE (NP1). Chez les utilisatrices d'estradiol par voie cutanée, il ne semble pas exister d'augmentation du risque de MVTE quel que soit le BMI (NP2).

Chez les femmes à risque de MVTE, un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale est contre-indiqué. Un THM composé d'estradiol par voie cutanée associé (ou non) à la progestérone micronisée ou dydrogestérone peut être proposé dans certaines situations chez les femmes à risque faible ou modéré de MVTE.

6.4.2 Infarctus du myocarde[19]

Les résultats de l'étude HERS[203] en prévention secondaire montraient une augmentation significative du risque de récidive coronarienne au cours de la première année d'utilisation du THM (RR : 1,52 (1,01–2,29)) et un risque non significatif les années suivantes.

Globalement, aucune augmentation de risque d'IDM lié à l'utilisation des ECE associé au MPA n'est observée sans tenir compte de la durée d'utilisation (NP1) ; en revanche, il existe avec cette association sans tenir compte de l'âge, une augmentation du risque de premier évènement coronarien lors de la 1ère année d'utilisation (NP2).

Le risque d'IDM n'est pas augmenté (NP1) et apparaît significativement diminué lorsque le THM est utilisé moins de 10 ans après le début de la ménopause (NP2) ou avant l'âge de 60 ans (NP3). A distance du début de la ménopause, il existe une augmentation du risque d'IDM associé à l'initiation du THM (NP1). Il n'existe pas de différence de risque d'IDM selon le type d'estrogènes (NP2), la voie d'administration des estrogènes (NP3) ou le type de progestatif (NP3).

La tibolone n'est pas recommandée en première intention du fait d'une balance bénéfices-risques moins favorable que pour le THM classique sur le plan cardiovasculaire (grade B).

---

[202] Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Ménopause et risque thromboembolique veineux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):455-461. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.018. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757918.

[203] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280(7):605–13.

6.4.3 Accident vasculaire cérébral[32]

Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique est significativement augmenté lors de l'utilisation d'un THM utilisant des estrogènes par voie orale seuls ou combinés à un progestatif (NP2).

L'utilisation d'une estrogénothérapie par voie transdermique associée à la progestérone naturelle ne semble pas associée au risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (NP3).

Il est recommandé de ne pas débuter un THM après un infarctus du myocarde ou après un accident vasculaire cérébral ischémique (grade B). Si un THM est nécessaire, il est recommandé de le débuter dans les 10 premières années de la ménopause physiologique (grade B) et de privilégier l'association d'estradiol par voie cutanée et de progestérone pour limiter le risque d'AVCI attribuable au THM (grade B).

6.4.4 Cancer de l'endomètre[204]

La prise séquentielle du THM semble augmenter le risque de cancer de l'endomètre, ce qui n'est pas retrouvé dans la prise combinée. La prise de moins de 10 jours de progestatifs par cycle est associée à un surrisque de cancer de l'endomètre.

Dans le cadre d'une association estro-progestative, le type de progestatif pourrait influencer le risque endométrial (NP3) : les progestatifs de synthèse seraient peut-être plus efficaces que la progestérone et la dydrogestérone (à confirmer).

Il est recommandé d'associer un progestatif pour la prévention du cancer de l'endomètre induit par les estrogènes (grade A) ; la durée recommandée de prise d'un progestatif dans les THM séquentiels doit être au minimum de 12 jours par mois (grade B) ou au mieux selon un schéma combiné (grade A).

6.4.5 Cancer du sein[204]

Pour limiter le sur-risque de cancer du sein attribuable au traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier l'association des estrogènes avec la progestérone ou la dydrogestérone chez les femmes non hysterectomisées (grade B). En cas d'hystérectomie, il n'y a pas de bénéfice mammaire à associer la progestérone ou un progestatif à l'estradiol (grade A).

6.4.6 Cancer de l'ovaire[204]

La plupart des études d'observation rapportent une augmentation du risque des cancers séreux de l'ovaire associé au THM (NP2), liée à la durée d'utilisation du THM :

- pas d'augmentation de ce risque de cancer ovarien dans la WHI pour une durée de THM de moins de 5 ans ;
- une méta-analyse (2015)[205] rapporte RR de cancer de l'ovaire ~ 1,5 (NP2) :
  - quel que soit le type de THM : E2 seuls et associations estro-progestatives ;

[204] Poudou C, Baffet H, Nadeau C, et al. La balance bénéfice–risque du traitement hormonal de la ménopause : cancers et mortalité. RPC Les femmes ménopausées CNGOF – GEMVi [Benefit-risk balance of hormone replacement therapy: Cancers and mortality. Postmenopausal women management - CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):462-473. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.031. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33771739.

[205] Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015;385(9980):1835–42. DOI : http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1

- quelle que soit la durée du THM ;
- sur-risque attribuable ~ 1 cas supplémentaire pour 8 000 femmes traitées ;
- concerne essentiellement les cancers séreux et endométrioïdes.

6.4.7 Mortalité globale[204]

Tout âge confondu, le traitement hormonal de la ménopause n'augmente ni la mortalité globale ni celle liée aux maladies cardiovasculaires ou au cancer du sein (NP2). Le THM pourrait même exercer un effet protecteur sur le taux de mortalité lorsqu'il est initié dans les 10 premières années de la ménopause (NP2).

6.5 Annexe 5 : données d'utilisation fournies par les laboratoires

6.5.1 LIVIAL (tibolone)

Entre janvier 2022 et septembre 2024, 55 574 unités de la présentation LIVIAL 2,5 mg (tibolone) ont été vendues en France. En moyenne, 1 684 unités ont ainsi été délivrés chaque mois.

6.5.2 DERMESTRIL, DERMESTRIL SEPTEM (estradiol)

Actes de prescription des spécialités DERMESTRIL et DERMESTRIL SEPTEM pour chacun des trois dosages disponibles, dans l'ensemble de l'indication de l'AMM, entre le 1er janvier 2020 et le 30 septembre 2024.

Données des actes de prescription de DERMESTRIL

Libellé de la présentation	2020	2021	2022	2023	2024 (Jan-Sep)
DERMESTRIL 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	23 790	18 562	33 890	100 655	67 689
DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	11 526	14 367	31 797	52 060	40 465
DERMESTRIL 100 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	2 953	5 227	15 939	16 767	17 606
Total annuel	***38 269***	***38 156***	***81 626***	***169 482***	***125 760***

Source : Données IQVIA et SDMSPE

Données des actes de prescription de DERMESTRIL SEPTEM

Libellé de la présentation	2020	2021	2022	2023	2024 (Jan-Sep)
DERMESTRIL SEPTEM 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	7 675	7 444	9 833	11 820	8 962
DERMESTRIL SEPTEM 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	6 950	6 391	8 229	12 380	8 484
DERMESTRIL SEPTEM 75 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique	2 949	2 673	5 109	11 703	8 773
Total annuel	***17 574***	***16 508***	***23 171***	***35 903***	***26 218***

Source : Données IQVIA et SDMSPE

6.5.3 OESTRODOSE, THAIS, THAISSEPT (estradiol)

Ventes en officine (source GERS) sur les 5 dernières années d'OESTRODOSE, THAIS, THAISSEPT :

Produits	2019	2020	2021	2022	2023
OESTRODOSE 0,06 %, gel pour application cutanée en flacon avec pompe doseuse – 1 flacon de 80 g	740 206	710 678	709 539	815 100	881 598
THAIS 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique – 8 dispositifs transdermiques	11 381	13 209	10 661	22 023	7 575
THAIS 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique – 8 dispositifs transdermiques	2 743	6 248	8 320	15 208	17 647

THAISSEPT 25 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique – 4 dispositifs transdermiques	19 347	20 719	17 224	22 185	25 097
THAISSEPT 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique – 4 dispositifs transdermiques	12 322	13 843	13 156	17 662	16 556

6.5.4 CLIMENE (acétate de cyprotérone, estradiol)

Cette spécialité est en arrêt de commercialisation depuis le 29/02/2024

Historique des données de vente (boîtes) de CLIMENE issues des données GERS :

	2023	2024	2025
CLIMENE B/21	6404	2484	23*

* : correspond au déstockage de CLIMENE par les grossistes.

6.5.5 ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS (estradiol, acétate de noréthistérone)

Nombre de patients exposés aux spécialités ACTIVELLE, KLIOGEST, NOVOFEMME, TRISEQUENS entre janvier 2017 et décembre 2023 (données de l'Assurance Maladie - Base Medicam)

Produit	Période couverte							Période cumulée
	Nombre de patients en 2017	Nombre de patients en 2018	Nombre de patients en 2019	Nombre de patients en 2020	Nombre de patients en 2021	Nombre de patients en 2022	Nombre de patients en 2023	Nombre de patients entre 2017 et 2023
ACTIVELLE	8518	7956	7446	6616	6240	5610	5364	47750
KLIOGEST	4189	4033	3792	3198	3001	2724	2675	23612
NOVOFEMME	188	183	156	137	156	128	53	1001
TRISEQUENS	1149	1050	930	733	709	674	394	5639
Total	***14 044***	***13 222***	***12 324***	***10 684***	***10 106***	***9 136***	***8 486***	***78002***

6.5.6 DUOVA (estradiol, médroxyprogestérone)

Selon les données GERS d'octobre 2024, le nombre d'unités délivrés de DUOVA au cours des 12 mois précédents (cumul mobile 12 mois) ont été les suivantes :

- DUOVA 1mg/2,5mg, boite de 28 comprimés : 115 boites
- DUOVA 1mg/5mg, boite de 28 comprimés : 3 895 boites
- DUOVA 2mg/5mg, boite de 28 comprimés : 4 459 boites

6.5.7 UTROGESTAN (progestérone)

Ventes en officine (source GERS) sur les 5 dernières années d'UTROGESTAN :

Produit	2019	2020	2021	2022	2023
UTROGESTAN 100MG CAPS MOL BT30	74 246	43 519	33 655	29 430	25 074
UTROGESTAN 100MG CAPS MOL BT90	30 688	21 124	19 491	19 518	23 129
UTROGESTAN 200MG CAPS MOL BT15	37 101	20 109	17 826	13 791	19 601
UTROGESTAN 200MG CAPS MOL BT45	24 396	16 187	21 370	23 796	23 564

© Haute Autorité de santé – **septembre 2025**