



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

POINT PRESSE
DOSSIER DE PRESSE
Mercredi 12 mai à 9h45

Anaes
2, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine cedex

**Traitements hormonaux
substitutifs de la ménopause**

Contacts presse

Anaes : Virginie LANLO
Tél. : 01 55 93 73 18
v.lanlo@anaes.fr

Afssaps : Aude CHABOISSIER
Tél. : 01 55 87 30 33
aude.chaboissier@afssaps.sante.fr

Le contexte scientifique

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) représentent un enjeu de santé publique important. D'après l'enquête réalisée par la Sofres pour l'Anaes en avril 2004, 25,5 % des femmes ménopausées âgées de 45 et 70 ans prenaient un THS en décembre 2003.

Pendant longtemps, au regard des bénéfices admis, un THS était largement proposé aux femmes ménopausées et prescrit parfois pour de longues durées. Depuis 1998, plusieurs études menées à l'étranger ont mis en lumière un certain nombre de complications associées : augmentation du nombre de cancers du sein, d'accidents coronariens, d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents thrombo-emboliques veineux.

Ces données nouvelles ont entraîné un débat scientifique et professionnel important et de nombreuses interrogations chez les femmes. Les autorités sanitaires françaises se sont interrogées sur la validité des résultats de ces études étrangères dans le contexte français.

En décembre 2003, sur la base de deux de ces études (une aux USA, la WHI, et une au Royaume-Uni, la MWS), l'Afssaps a limité les indications des THS, réservant leur prescription aux troubles du climatère pendant une durée limitée et en seconde intention dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque de fracture élevé.

Les débats entre experts et autorités sanitaires, véhiculés par les médias, et les messages parfois contradictoires selon les interlocuteurs et les médecins consultés ont eux-mêmes provoqué énormément d'interrogations et d'inquiétudes chez les femmes, soit parce qu'elles prenaient un THS, soit qu'elles en avaient pris un, soit enfin qu'elles parvenaient à un âge auquel ce traitement pouvait leur être proposé.

Dans ce contexte d'incertitudes scientifiques, de débat professionnel et face aux interrogations des femmes, le Directeur général de la santé a saisi l'Anaes et l'Afssaps pour organiser un débat public sur le bon usage des THS en France.

Une audition publique a donc été organisée le 27 avril dernier à la Faculté de médecine Xavier-Bichat à Paris.

Les objectifs de cette audition publique étaient triples :

- faire l'état des lieux et débattre publiquement des données scientifiques, des connaissances et des incertitudes dans le contexte français et des recommandations professionnelles ;
- définir les modalités d'information des professionnels et des femmes prenant, envisageant de prendre ou ayant pris un THS ;
- définir si ces risques exigeaient la mise en œuvre d'une surveillance particulière

La méthodologie

Conformément à l'article 32 de la Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, l'Anaes et l'Afssaps peuvent organiser des « auditions publiques sur des thèmes de santé publique ». Compte-tenu de la diffusion fin 2003 de nouvelles recommandations sur les THS par l'Afssaps et l'Agence européenne du médicament (Ema) et d'un rapport de l'Académie de médecine, il a été décidé d'organiser une audition publique d'experts par une commission multiprofessionnelle et pluridisciplinaire. Cette méthode nouvelle permet d'engager un débat avec un public large et hétérogène d'experts, de professionnels de santé, d'usagers de la santé et de journalistes.

Les acteurs d'une audition publique sont les suivants :

- La **commission d'audition** est composée de professionnels non spécialistes du sujet et n'ayant pas de conflit d'intérêt majeur avec le thème traité .

|| Dans le cadre de l'audition publique sur les THS, la commission d'audition était composée d'épidémiologistes, gynécologues, médecins généralistes, rhumatologue, gériatre, endocrinologue, cardiologue, sénologue, juriste, psychologue, sociologue, journalistes et usagers.

A l'issue de l'audition publique, cette commission se réunit à huis-clos pour rédiger des conclusions, sous la forme d'un rapport d'orientation.

La commission était présidée par Mme le Docteur Annick ALPEROVITCH, épidémiologiste à l'Inserm.

- Le **comité d'organisation** définit le programme, choisit les orateurs et les modalités d'organisation de l'audition publique.

|| Dans le cadre de l'audition publique sur les THS, il comprenait
- la présidente de la commission d'audition ;
- des représentants de l'Anaes, de l'Afssaps et de l'Inserm.

- Les **orateurs** sont des professionnels de santé experts du sujet traité. Ils fournissent un texte rassemblant les informations permettant de répondre aux questions posées par le comité d'organisation et en font une présentation orale lors de la séance publique. Ils débattent ensuite avec le public et la commission.

|| Dans le cadre de l'audition publique sur les THS, le groupe des orateurs comprenait de gynécologues, rhumatologues, endocrinologues, sénologue, épidémiologistes, pharmacologues.

- Une recherche bibliographique a été effectuée et les articles identifiés remis à la commission d'audition avant la réunion publique.

- Le **public**

|| Dans le cadre de l'audition publique sur les THS, il était composé de professionnels de santé impliqués dans le thème traité, de chercheurs, de décideurs de santé, d'usagers de la santé, de représentants de l'industrie pharmaceutique, de journalistes, etc.

- Le **financement**

|| L'audition publique sur le THS a été financée par l'Anaes et l'Afssaps.

Les principales conclusions et recommandations à destination des professionnels de santé

Les conclusions et les recommandations de la commission sont globalement concordantes avec celles de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (Ema), de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et de l'Académie de médecine.

1. THS et troubles liés à la ménopause

L'indication du THS n'est pas remise en question dans les troubles du climatère (bouffées de chaleur, sudations nocturnes, sécheresse vaginale, etc.). Le THS permet de diminuer ces troubles et d'améliorer la qualité de vie perturbée par ces troubles.

2. THS, perte osseuse et fractures osseuses

L'épargne fracturaire à long terme n'est pas démontrée pour les THS., il n'est donc pas recommandé de prescrire un THS avec ce seul objectif, c'est à dire en l'absence de trouble du climatère.

La prescription d'un THS est par contre envisageable chez les femmes qui, indépendamment de la présence ou non de troubles du climatère, présentent des facteurs de risque d'ostéoporose (en pratique « Les indications de l'ostéodensitométrie » définies par l'Anaes en 2001) ou des facteurs de risque de fracture. Dans ce cas, elle ne sera envisagée qu'en 2nde intention, chez des femmes avec une densité minérale osseuse < -1, en cas d'intolérance ou de contre-indications aux biphosphonates et au raloxifène, et en fonction de la gravité de l'ostéopénie ou en cas d'ostéoporose.

La commission rappelle que la calcithérapie et la vitamine D peuvent être envisagées, au sein de règles hygiéno-diététiques, afin d'éviter l'installation d'une carence calcique. Ils peuvent être considérés comme traitement de 1^{ère} intention, notamment en cas d'ostéopénie modérée ou comme traitement complémentaire.

3. THS et cancer du sein

Les cancers du sein peuvent survenir même en l'absence de THS.

Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS œstroprogestatif :

- il est formellement démontré pour une durée d'utilisation supérieure à 5 ans ;
- il augmente avec la durée du traitement ;
- il retombe à une valeur proche de celle des non-utilisatrices dans les cinq ans qui suivent l'arrêt du THS

Ce sur-risque n'est lié ni à la voie d'administration, ni au schéma d'administration du THS.

En revanche, il n'est pas clairement démontré que les œstrogènes seuls augmentent le risque de cancer du sein.

Le THS est formellement contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein. En cas d'apparition d'une tumeur mammaire maligne de type carcinome, *in situ* ou invasif, le THS doit être interrompu.

4. THS et cancer du corps de l'utérus (endomètre)

Les cancers de l'endomètre peuvent survenir même en l'absence de THS.

Le THS par œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre, quel que soit le schéma d'administration. Ce sur-risque est complètement effacé par l'adjonction d'un progestatif en continu. En cas d'hystérectomie, il est recommandé de préférer un THS par œstrogène seul plus qu'un THS œstroprogestatif.

5. THS et cancer de l'ovaire

Les cancers des ovaires peuvent survenir même en l'absence de THS. Il n'est pas démontré que le THS augmente le risque de cancer de l'ovaire.

6. THS et maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires

6.1. THS et risque coronarien

Les THS œstroprogestatifs ou par œstrogènes seuls n'exercent pas d'effet protecteur contre les risques d'infarctus du myocarde, que les femmes aient ou non des antécédents de maladies cardio-vasculaires. Au contraire, ce risque augmente sous traitement œstroprogestatif. Dans le cas d'une femme à haut risque cardio-vasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que ce haut risque persiste. Il est recommandé de ne pas prescrire de THS à des femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thrombo-embolique.

6.2. THS et risque cérébro-vasculaire

Les THS œstroprogestatifs ou par œstrogènes seuls n'exercent pas d'effet protecteur contre le risque d'accident vasculaire cérébral. Au contraire, ils augmentent ce risque. Dans le cas d'une femme à haut risque cardio-vasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que ce haut risque persiste. Il est recommandé de ne pas prescrire de THS à des femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thrombo-embolique.

6.3. THS et risque de maladie veineuse thrombo-embolique

Les THS œstroprogestatif augmente le risque de survenue d'une maladie veineuse thrombo-embolique. Il est possible que la voie transdermique soit associée à un moindre risque, mais cela reste à démontrer.

Dans le cas d'une femme à bas risque, le sur-risque ne justifie pas la non prescription ou l'arrêt d'un THS si les bénéfices sont attendus.

7. THS et cancers du côlon et du rectum

Le THS œstroprogestatif a un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colo-rectal, qui semble plus marqué pour le côlon que pour le rectum. En revanche les cancers semblent être plus avancés au diagnostic.

8. THS, diminution des facultés mentales et démence

Le THS n'exerce pas d'effet protecteur vis-à-vis des troubles cognitifs et de la démence.

10. THS et surveillance des femmes allant suivre ou renouvelant un THS

Aucune surveillance particulière autre que la bilan cardio-vasculaire d'usage et la palpation des seins n'est recommandée.

Les femmes doivent être incitées à participer régulièrement au dépistage organisé du cancer du sein par mammographie, notamment au début du traitement.

Il est recommandé de vérifier la nécessité de poursuivre le THS une fois par an. Il peut alors être envisagé soit de réduire progressivement la dose d'œstrogènes administrée soit de suspendre quelques semaines le traitement. La réapparition des troubles et la confirmation par la patiente de sa volonté de poursuivre le traitement pourront conduire à la reprise du traitement.

11. THS et information des femmes.

Il est recommandé de leur délivrer au moment de la prescription une information objective sur les bénéfices escomptés et les risques encourus lors de la prise du THS.

Cette information est un droit (article L. 1111-2 du Code de la santé publique). Elle doit être délivrée lors de l'entretien individuel que le médecin a avec sa patiente. L'information peut être écrite mais ne dispense pas d'une information orale en bonne et due forme.

Il est recommandé d'informer les femmes de moins de 65 ans qui ont pris un THS au cours des cinq dernières années, de l'existence d'un sur-risque de cancer du sein pendant quelques temps. Il ne paraît pas utile à la commission, compte tenu de la couverture médiatique du niveau de risque de chercher à contacter activement les femmes ayant été traitées par THS. La commission suggère de recourir aux vecteurs et moyens d'information grand public pour les femmes non régulièrement suivies, et de profiter des consultations de surveillance et de renouvellement des traitements pour informer les femmes suivies régulièrement.

La commission a rédigé une liste de messages clefs à donner aux femmes.

Les principaux messages-clés à destination des femmes

Au nombre de douze, ils portent sur :

- ✓ Les bénéfices avérés des THS dans la prévention des troubles de la ménopause et de certaines fractures survenant dans cette période ;
- ✓ La balance bénéfices/risques des THS à base d'oestroprogestatifs ou d'œstrogènes seuls ;
- ✓ Le rappel de l'existence d'un risque de cancer ou de maladie cardio-vasculaire indépendamment de la prise d'un THS ;
- ✓ La nécessité de consulter régulièrement son médecin afin de pratiquer un examen gynécologique
- ✓ L'incitation à participer tous les deux ans au programme de dépistage du cancer du sein par mammographie ;
- ✓ Les dangers pour la santé des dérivés du soja et plus généralement des phyto-oestrogènes, qu'il est déconseillé de consommer tant que leur sécurité n'a pas été prouvée ;
- ✓ La nécessité de discuter avec son médecin et de poser toutes les questions qui peuvent préoccuper.

Retrouvez les **douze messages-clés à destination des femmes** page 22 du rapport d'orientation.

Prévention, information, recherche : les principales orientations pour l'avenir

✓ Surveillance

En cas de prescription ou de renouvellement d'un THS, aucune surveillance particulière autre que la bilan cardio-vasculaire d'usage et la palpation des seins n'est recommandée.

Les femmes doivent être incitées à participer régulièrement au dépistage organisé du cancer du sein par mammographie, en particulier en début de traitement.

✓ Information

Les professionnels de santé

Conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la femme qui consulte un médecin au sujet du traitement hormonal substitutif de la ménopause a le droit d'être informée par son médecin sur son état de santé, sur le traitement proposé, son utilité, ses conséquences et les risques fréquents et graves normalement prévisibles qu'il comporte.

Cela implique la nécessité d'informer correctement les professionnels de santé – notamment par le biais d'une large diffusion de ces recommandations - sur l'état des connaissances et sur les stratégies admises en matière de prise en charge du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS).

Les prescripteurs doivent communiquer une information objective :

- aux femmes ayant besoin de suivre un THS, à celles le suivant actuellement ou à celles l'ayant arrêté et désirant le reprendre ;
- ainsi qu'aux femmes ayant arrêté leur traitement depuis moins de cinq ans et que leur médecin continue à suivre.

Dans le cas où de nouveaux risques liés à l'utilisation d'un THS seraient identifiés, chaque femme concernée devrait en être informée, y compris *a posteriori*.

Les femmes

Concernant les femmes suivant actuellement un THS, il s'agit de compléter individuellement leurs connaissances sur le sujet et d'évaluer avec elle leurs bénéfices et risques personnels.

Concernant les femmes ayant arrêté le THS, il s'agit :

- de discuter avec elles de leurs inquiétudes sur le sujet ;
- de les informer sur les bénéfices qu'elles en ont tirés et sur les risques qu'elles ont encourus ;
- de répondre à leurs interrogations ;
- de les prévenir de la persistance éventuelle d'un sur-risque de cancer du sein lorsqu'elles ont arrêté le THS il y a moins de 5 ans ;

- de les prévenir des risques éventuels concernant la consommation des phyto-oestrogènes et des dérivés du soja, ces derniers pouvant avoir les mêmes propriétés et effets indésirables que les oestrogènes.

Il ne paraît pas utile de contacter activement les femmes ayant été traitées par THS. En revanche, une grande campagne médiatique d'information est suggérée.

Il convient de donner une information sur le THS aux femmes participant au dépistage organisé du cancer du sein.

✓ **Promouvoir des travaux complémentaires**

Face au déficit d'études portant sur les effets à moyen et long terme des produits utilisés en France et sur des échantillons de femmes françaises ou européennes, la commission insiste sur la nécessité d'engager de nouveaux travaux, notamment sur le bilan des bénéfices/risques du THS dans la population française, en tenant compte des spécificités des produits français et de leurs modalités d'utilisation. Il s'agit également de promouvoir des études médico-économiques permettant d'estimer le nombre de femmes prenant un THS. La surveillance des risques cancéreux et cardio-vasculaires liés au THS est recommandée. Elle pourrait justifier la mise en place d'un observatoire sur les THS.

✓ **Élaborer de nouvelles recommandations professionnelles**

Un grand nombre de nouvelles données scientifiques et médico-économiques portant notamment sur le bilan bénéfices/risques des THS doivent être publiées dans les mois à venir.

La commission souhaite compléter son travail et se réunir à nouveau afin de fournir dans un délai approximatif d'un an des recommandations professionnelles sur la prise en charge des troubles de la ménopause, avec le concours des agences sanitaires concernées et selon la méthodologie de l'Anaes.