

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Caractéristiques de l'utilisation en France
Effets sur la survenue de cancers du sein et
d'évènements cardiovasculaires en France
Propositions d'études complémentaires

Septembre 2005

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



Liste des abréviations et glossaire

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANAES : Agence nationale d'évaluation en santé (devenue la HAS – Haute Autorité de Santé – depuis janvier 2005)

AVC : accident vasculaire cérébral

CANAM : Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes

CETAF : Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

Disease Analyzer : base de données de suivi médical développée par la société IMS Health

E3N : Etude Epidémiologique auprès de femmes de la mutuelle générale de l'Education Nationale

EPPM : Enquête Permanente sur la Prescription Médicale

E : estrogène

ESPS-EPAS : Enquête Santé et Protection Sociale - Echantillon Permanent des Assurés Sociaux

ET : écart-type

GAZEL : cohorte des entreprises Gaz et Electricité de France

GYN : médecin gynécologue

IDM : infarctus du myocarde

IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (ex - CREDES)

MG : médecin généraliste

MSA : Mutuelle sociale agricole

P : progestatif

Pm : progestérone micronisée

Ps : progestatif synthétique

3C ou 3 CITES : cohorte dont les participants résident à Bordeaux, Dijon et Montpellier

RR : risque relatif

Thalès : base de données de suivi médical développée par la société CEGEDIM

THS : Traitement hormonal substitutif

Sommaire

1.	Introduction	5
2.	Les sources de données	7
2.1.	Enquête ESPS-EPAS	7
2.2.	Enquête EPPM	8
2.3.	CANAM	8
2.4.	Observatoire épidémiologique permanent Thalès	8
2.5.	Base de données Disease Analyzer	8
2.6.	Cohortes de l'INSERM	8
2.6.1.	Cohorte E3N	8
2.6.2.	Cohorte GAZEL	9
2.6.3.	Cohorte 3C	9
3.	Les caractéristiques de l'utilisation du THS	10
3.1.	Méthodes	10
3.1.1.	Fiche de renseignement	10
3.1.2.	Analyse descriptive et dynamique	10
3.1.3.	Expression de la prévalence selon les sources de données	11
3.2.	Résultats et discussion	11
3.2.1.	Evolution des prévalences d'utilisation du THS de 1990 à 2002	11
3.2.2.	Prévalence d'utilisation du THS une année donnée au pic de l'utilisation (2000-2002)	13
3.2.3.	Répartition des traitements en fonction du type de THS	15
3.2.4.	Age au début de l'utilisation du THS	16
3.2.4.1.	<i>D'après les données de la cohorte E3N</i>	16
3.2.4.2.	<i>D'après les données de la cohorte 3 CITES</i>	16
3.2.4.3.	<i>D'après les données de l'observatoire Thalès</i>	17
3.2.5.	Durée d'utilisation du THS	18
3.2.5.1.	<i>D'après les données de l'observatoire Thalès</i>	18
3.2.5.2.	<i>D'après les données de la cohorte E3N</i>	18
4.	Effets du THS sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires	19
4.1.	Choix des données d'utilisation	19
4.2.	Choix des risques relatifs à partir des données de la littérature	19
4.2.1.	Choix des risques relatifs pour le cancer du sein	20
4.2.1.1.	<i>Rapport d'orientation Anaes/Afssaps</i>	20
4.2.1.2.	<i>Argumentaire complémentaire</i>	20
4.2.1.3.	<i>Choix des risques relatifs</i>	20
4.2.2.	Choix des risques relatifs pour l'infarctus du myocarde	21
4.2.2.1.	<i>Rapport d'orientation Anaes/Afssaps</i>	21
4.2.2.2.	<i>Argumentaire complémentaire</i>	22
4.2.2.3.	<i>Choix des risques relatifs</i>	22
4.2.3.	Choix des risques relatifs pour l'accident vasculaire cérébral	23
4.2.3.1.	<i>Rapport d'orientation Anaes/Afssaps</i>	23
4.2.3.2.	<i>Argumentaire complémentaire</i>	23
4.2.3.3.	<i>Choix des risques relatifs</i>	23
4.2.4.	Analyses de sensibilité	24
4.3.	Modélisation du nombre de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires attribuables au THS sur la base du risque relatif	24
4.3.1.	Estimation du nombre de cas attribuables	24
4.3.1.1.	<i>Proportion d'utilisatrices</i>	24
4.3.1.2.	<i>Risques relatifs</i>	24
4.3.1.3.	<i>Formule</i>	25
4.3.2.	Modélisation du sur-risque de cancer du sein	25
4.3.2.1.	<i>Source de données d'incidence du cancer du sein dans la population féminine en France</i>	25
4.3.2.2.	<i>Nombre de cas de cancer du sein attribuables au THS une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002)</i>	25
4.3.3.	Modélisation du sur-risque d'infarctus du myocarde	28

4.3.3.1.	Source de données d'incidence de l'infarctus du myocarde dans la population féminine en France ...	28
4.3.3.2.	Nombre de cas d'infarctus du myocarde attribuables au THS une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002).....	28
4.3.4.	Modélisation du sur-risque d'accident vasculaire cérébral.....	31
4.3.4.1.	Source de données d'incidence de l'accident vasculaire cérébral dans la population féminine en France	31
4.3.4.2.	Nombre de cas d'accident vasculaire cérébral attribuables au THS une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002).....	31
4.3.5.	Discussion.....	34
5.	Modélisation physiopathologique du cancer du sein.....	35
5.1.	Le modèle physiopathologique d'incidence du cancer du sein.....	35
5.2.	Estimation du nombre de cancers du sein attribuables à l'utilisation du THS sous différents scénarii	Erreur ! Signet non défini.
5.2.1.	Les approches de calcul d'incidence cumulée des cancers du sein.....	Erreur ! Signet non défini.
5.2.2.	Les scénarii pour estimer le nombre de cas	37
5.3.	Résultats.....	38
5.4.	Discussion.....	41
6.	Evolution des prévalences d'utilisation du THS après 2002 et impact sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires	42
6.1.	Evolution du taux d'acheteuses.....	42
6.2.	Evolution du nombre de boîtes remboursées par type de prescripteur.....	43
6.3.	Impact de l'évolution des prévalences d'utilisation du THS sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires	43
7.	Réflexion sur les études nécessaires.....	45
7.1.	Faisabilité d'un essai randomisé	45
7.2.	Faisabilité d'une étude à partir de cohortes existantes.....	46
7.2.1.	Sources de données françaises.....	46
7.2.2.	Sources de données européennes.....	47
7.3.	Faisabilité d'une étude à partir d'une nouvelle cohorte.....	47
7.4.	Autres propositions.....	48
8.	Conclusion - résumé	49
9.	Annexes	53
	Annexe 1 : Composition du groupe de travail	54
	Annexe 2 : Décision de nomination du groupe de travail.....	55
	Annexe 3 : Cahier des charges.....	56
	Annexe 4 : Tableau résumé des bases de données : prévalences d'utilisation du THS (IMS, EPPM, ESPS, CANAM et Thalès).....	64
	Annexe 5 : Tableau résumé des cohortes : prévalences d'utilisation du THS (E3N, Gazel et 3 Cités)66	
	Annexe 6 : Compléments méthodologiques relatifs au modèle physiopathologique du cancer du sein	68

1. Introduction

Le problème de santé publique posé par l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs (THS) a mobilisé les autorités sanitaires françaises et européennes à mesure qu'étaient publiés successivement les résultats de l'étude américaine WHI (*Women's Health Initiative*) en juillet 2002¹ et de l'étude anglaise MWS (*Million Women Study*) en août 2003².

C'est essentiellement sur la base de ces deux études anglo-saxonnes que les risques liés à l'utilisation du THS ont été calculés et pris en compte pour élaborer les recommandations actuellement en vigueur (Mises au point de l'Afssaps^{3,4}, Rapport d'orientation Anaes/Afssaps⁵).

Dans ce contexte, il est apparu nécessaire de dresser un état des lieux de l'utilisation du THS en France, afin de pouvoir notamment mesurer à terme l'impact des recommandations. Un groupe de travail a été mis en place en mars 2004 par l'Afssaps en accord avec la Direction Générale de la Santé pour disposer de données suffisamment précises quant au niveau d'exposition et de risque de la population. Ce groupe, présidé par Dominique Costagliola, a réuni des experts épidémiologistes et biostatisticiens dont la liste est donnée en annexe 1. La coordination du groupe a été assurée par le département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur le médicament de l'Afssaps.

La lettre de saisine, dont le contenu a été officialisé par la décision du Directeur général de l'Afssaps en date du 13 juillet 2004 (JO n°178 du 3 août 2004 page 13828, voir annexe 2), a fixé au groupe d'experts les objectifs suivants :

- Décrire les caractéristiques de l'utilisation du THS en France à partir de différentes sources de données.
- Etudier l'impact éventuel du THS en termes de nombre de cas vis-à-vis du cancer du sein et des événements cardiovasculaires, à savoir l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.
- Proposer des études à mener en France pour évaluer l'impact d'une prise en charge médicamenteuse de la ménopause au cours du temps, prenant notamment en compte l'âge au début du traitement, la durée et le type de produits utilisés.

Les travaux du groupe ont nécessité au préalable un inventaire des sources de données disponibles et susceptibles de permettre de caractériser l'utilisation du THS en France d'après un cahier des charges prédéfini, en particulier concernant les différents types de traitements utilisés et le profil des utilisatrices de THS.

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

² Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study (MWS). *Lancet*. 2003 ; 362 :419-427.

³ Mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) – Afssaps, Janvier 2003.

⁴ Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) – Afssaps, Décembre 2003.

⁵ Rapport d'orientation sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause – Anaes/Afssaps, 11 mai 2004.

Afin de permettre une comparaison des sources, le groupe a convenu de caractériser l'utilisation du THS et de mesurer son impact en termes d'excès de risque au pic de son utilisation (années 2000 à 2002).

Ainsi, à partir d'une analyse et d'une synthèse de ces différentes sources, les caractéristiques de l'utilisation du THS en France ont pu être dégagées. Une estimation des cas en excès de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires liés à l'utilisation du THS a été réalisée sous différentes hypothèses de niveaux de risque, retenues à l'issue d'une revue de la littérature. Enfin, des données d'utilisation évolutives et actualisées ont permis d'estimer l'impact du THS après le pic de son utilisation.

En outre, des propositions ont été formulées sur les études qu'il serait pertinent de mener pour préciser les risques éventuels associés à la prise en charge médicamenteuse de la ménopause en fonction de ses modalités.

Bien que certains documents récents utilisent le terme de « traitement hormonal de la ménopause » (THM), le groupe a retenu dans l'ensemble du document le terme de « traitement hormonal substitutif (THS) » de la ménopause, celui-ci ayant longtemps prédominé.

2. Les sources de données

Afin d'évaluer la fréquence et les caractéristiques de la consommation du THS en France, les principales sources de données correspondant à des cohortes de femmes françaises âgées de plus de 40 ans ont été répertoriées et contactées. Les principaux critères d'éligibilité étaient l'informatisation de la base de données, son accessibilité, et la possibilité d'y trouver des informations sur l'utilisation du THS une année donnée au pic de son utilisation (années 2000 à 2002), sur la base d'un cahier des charges (annexe 3).

Les sources suivantes ont ainsi été retenues :

- Deux enquêtes exploitées par l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé, ex CREDES) :

- Enquête Santé et Protection Sociale - Echantillon Permanent des Assurés Sociaux (ESPS-EPAS),
- Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par la société IMS Health.

- La base de remboursement de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM).

- Les bases de données médicales « Thalès » et « Disease Analyzer » respectivement des sociétés CEGEDIM et IMS Health.

- Trois cohortes exploitées par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) :

- Cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la mutuelle générale de l'Education Nationale),
- Cohorte GAZEL (Gaz et Electricité de France),
- Cohorte 3C (3 Cités).

La CNAMTS a également été contactée, notamment par un courrier du Directeur général de l'Afssaps, mais n'a pas donné suite à la demande.

2.1. Enquête ESPS-EPAS

L'enquête ESPS est une enquête périodique de l'IRDES menée tous les quatre ans, sur un panel ouvert d'assurés sociaux de la CNAMTS, de la CANAM et de la MSA (échantillon permanent des assurés sociaux) tiré au sort et renouvelé à 5% par an. Pour chaque assuré tiré au sort, l'enquête porte sur le ménage auquel il appartient. Le recueil des données se fait par demi-panel avec un intervalle de deux ans. Pour la présente étude, la population est constituée des personnes appartenant à un ménage dont un des membres est assuré à la CNAMTS uniquement. Les informations recueillies sont des données socio-démographiques qui sont croisées avec les données de remboursement fournies par la CNAMTS. Les données sont disponibles pour 1532 femmes de plus de 40 ans en 2000 et pour 1558 femmes de plus de 40 ans en 2002. Pour chaque femme, le type de traitement retenu est celui qui a été remboursé sur la période la plus longue au cours de l'année considérée.

2.2. *Enquête EPPM*

L'IRDES dispose aussi des données de l'EPPM fournies par IMS Health. Elles proviennent du relevé des ordonnances rédigées pendant une semaine par un panel d'environ 900 médecins libéraux, généralistes ou spécialistes (12 spécialités). Ce panel est représentatif selon l'âge, le sexe, la région, le niveau d'activité et le nombre d'habitants dans la zone d'exercice. Le suivi longitudinal des patientes est impossible. Les résultats sont extrapolés avec le coefficient de redressement/extrapolation de l'EPPM basé sur les 5 critères de représentativité des médecins. Les données transmises concernent des médecins généralistes d'une part (EPPM MG) et des gynécologues d'autre part (EPPM Gyn) pour les années 2000, 2001 et 2002.

2.3. *CANAM*

La CANAM dispose des données de remboursement des assurés sociaux du régime des professions indépendantes (professions libérales, artisans, commerçants) sur la totalité du territoire français, de façon exhaustive, et avec une antériorité de 3 ans. La population couverte par ce régime d'assurance est d'environ 3 millions de personnes dont environ 800 000 femmes de plus de 40 ans. Les données concernent les années 2001 à 2004.

2.4. *Observatoire épidémiologique permanent Thalès*

La base de données Thalès recueille les données médicales de patients consultant un panel de médecins généralistes (620 avant 2000, 1010 à partir de 2000) et de gynécologues (120 à partir de 2002), répartis dans toute la France et représentatifs des médecins français selon l'âge, le sexe, et la région géographique d'exercice. Un suivi longitudinal des patientes est possible. Les résultats sont extrapolés en prenant comme référence un nombre de 56 000 médecins généralistes et de 4 949 gynécologues libéraux sur la France entière. La population concernée est celle des femmes de 40 ans et plus, avec ou sans prescription de THS, consultant un des médecins généralistes du panel en 1997, 1999, 2000, 2001 et 2003 et un gynécologue du panel en 2003 uniquement.

2.5. *Base de données Disease Analyzer*

La base de données Disease Analyzer comprend des données longitudinales issues de la transmission informatique de données médicales de patients consultant un panel de 770 médecins généralistes en exercice libéral, répartis dans toute la France et représentatifs des médecins français selon l'âge, le sexe, la région d'exercice, le nombre d'habitants du lieu d'exercice et le type d'activité. La population concernée est celle des femmes de 40 ans et plus, avec ou sans prescription de THS, consultant un des médecins généralistes en 2000, 2001, 2002 et 2003. Les résultats ne sont pas extrapolés. Le suivi longitudinal des patientes est possible.

2.6. *Cohortes de l'INSERM*

2.6.1. Cohorte E3N

Initiée en 1990, la cohorte E3N a pour objectif principal la recherche des facteurs de risque de cancer chez la femme, notamment liés à leur mode de vie (alimentation, prise de traitements hormonaux). Elle se compose de 98 997 femmes volontaires adhérentes à la MGEN, interrogées tous les deux ans par auto-questionnaires sur leur mode de vie et l'évolution de leur état de santé, en particulier la survenue de cancer. L'âge moyen à l'inclusion était de 49,4 ans (ET=6,7). E3N est la partie française de EPIC (European Prospective Investigation on Cancer and nutrition), vaste étude européenne coordonnée par le Centre International de Recherches sur le Cancer, portant sur près de 500 000 européens dans 10 pays.

2.6.2. Cohorte GAZEL

La cohorte GAZEL a été mise en place en 1989 à partir du recrutement de volontaires salariés des entreprises Gaz de France et Electricité de France répartis sur toute la France. L'un des projets de recherche initiés à partir de la cohorte concerne tout particulièrement la santé des femmes ménopausées ; 6 ans de suivi sont disponibles pour 3174 femmes. L'âge moyen à l'induction était de 47,1 ans (ET=1,8). Les données sont recueillies tous les 3 ans par auto-questionnaires.

2.6.3. Cohorte 3C

La cohorte des 3 Cités dont le recrutement a commencé en 1999, a pour objectif principal la recherche des facteurs de risque vasculaires des démences. Les participants ont été tirés au sort à partir des listes électorales dans trois villes (Bordeaux, Dijon et Montpellier), et ont été induits sur la base du volontariat. Les données sont recueillies par interview, avec validation des données de consommation médicamenteuse dans un sous-échantillon de l'étude (validation avec les données de remboursement de la CNAMTS). Le nombre de femmes induites est de 5600. L'âge moyen à l'induction était de 74,4 ans (ET=5,6).

3. Les caractéristiques de l'utilisation du THS

Les responsables de chaque source de données contactée ont reçu le cahier des charges (annexe 3) décrivant les objectifs du groupe de travail et les données demandées.

3.1. Méthodes

3.1.1. Fiche de renseignement

Le cahier des charges induit une fiche de renseignements type pour décrire la source et les données demandées sur le THS (étape 1 du cahier des charges), à savoir :

- le nombre de femmes selon le statut ménopausique (ou statut supposé selon l'âge), traitées ou non par THS, avec une répartition en fonction des classes d'âge suivantes : 40-45 ans, par tranches d'âge de 1 an de 45 à 60 ans, 60-65 ans et 65 ans ou plus.
- les caractéristiques des THS utilisés chez les femmes traitées :
 - le type de THS : œstrogène seul (E seul), association œstro-progestative comprenant la progestérone micronisée (E + Pm) ou un progestatif de synthèse (E + Ps). La tibolone n'est pas comprise dans les associations œstro-progestatives.
 - la voie d'administration : orale ou non orale (transdermique, nasale),
 - le schéma d'administration : E continu ou cydique, P continu ou séquentiel.

3.1.2. Analyse descriptive et dynamique

Afin de décrire l'utilisation du THS (étape 2 du cahier des charges), les analyses suivantes ont été demandées :

- la prévalence de l'utilisation du THS au cours du temps selon les catégories d'âge, le type et les modalités d'administration du traitement.
- les caractéristiques de l'utilisation du THS au cours du temps : type de prescripteur, âge au début du traitement et durée de traitement. Certaines de ces caractéristiques ont nécessité d'isoler une cohorte de femmes au sein de la source de données (il s'agit de l'étape intitulée « analyse dynamique » dans le cahier des charges).

Il avait aussi été demandé d'analyser d'autres caractéristiques, en particulier socio-démographiques, mais aussi les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires et aux cancers des utilisatrices et des non utilisatrices de THS, ainsi qu'une description des causes d'arrêt du THS. Ces analyses n'ont pu être utilisées car les données disponibles ne provenaient pas des sources les plus représentatives.

Toutes ces analyses devaient être réalisées une année donnée durant la période correspondant au pic d'utilisation du THS (années 2000-2002) et, selon les sources, durant les périodes disponibles avant et après.

Par rapport aux estimations produites dans le rapport d'orientation Anaes/Afssaps⁵, les données d'utilisation présentées dans ce rapport ont été précisées et complétées (prévalence et durée d'utilisation, nature du THS).

3.1.3. Expression de la prévalence selon les sources de données

Dans le cas des cohortes :

Les données disponibles à l'inclusion puis celles disponibles au cours du suivi ont été prises en compte. Le taux d'utilisation du THS chez les femmes ménopausées d'âge donné a été calculé de la façon suivante : le numérateur correspond au nombre de femmes ayant déclaré l'utilisation d'un THS et le dénominateur au nombre de femmes ménopausées.

Dans le cas des bases de données :

Des analyses transversales répétées ont été réalisées pour mettre en évidence les éventuelles variations des caractéristiques d'utilisation au cours du temps :

- **ESPS-EPAS** : le taux d'utilisatrices de THS a été estimé en rapportant le nombre de femmes remboursées pour au moins deux traitements au cours d'une année, au nombre total de femmes d'une tranche d'âge donnée recensées dans la base.
- **CANAM** : le taux d'acheteuses de THS a été estimé en rapportant le nombre de femmes remboursées pour au moins un traitement THS au cours d'un semestre, au nombre total de femmes d'une tranche d'âge donnée recensées dans la base.
- **EPPM** : le taux de consultations avec prescription de THS a été estimé en rapportant le nombre de consultations médicales avec prescription de THS au nombre total de consultations médicales dans la population de la base.
- **Thalès et Disease Analyser** : le taux de femmes avec prescription de THS a été estimé en rapportant le nombre de femmes ayant au moins une consultation médicale avec prescription de THS au nombre total de femmes d'une tranche d'âge donnée ayant au moins une consultation dans l'année.

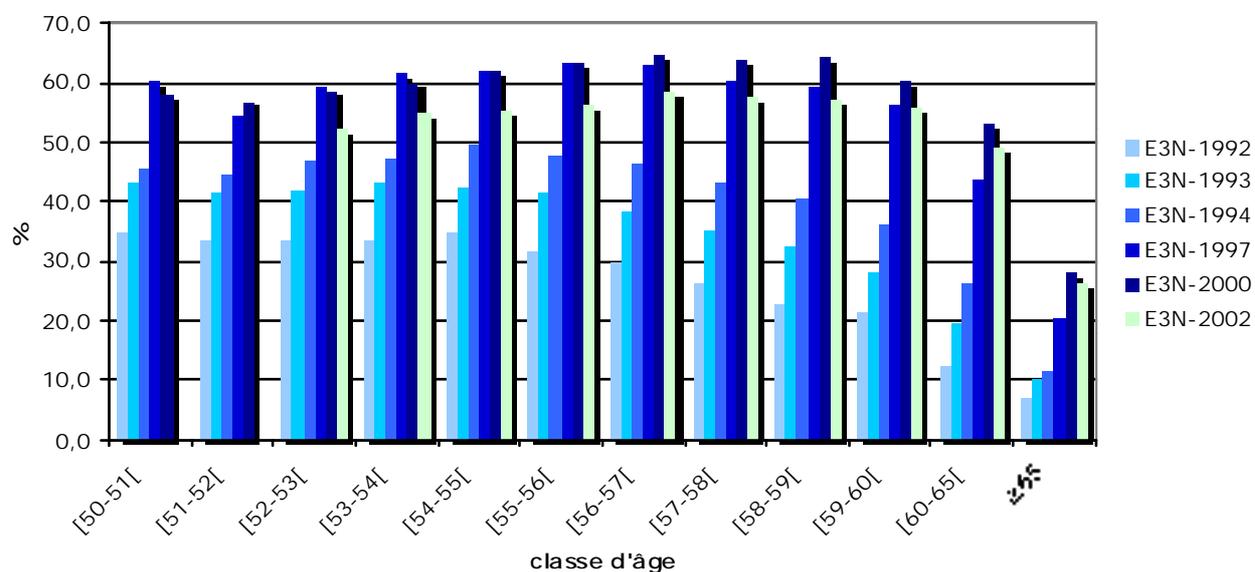
3.2. Résultats et discussion

3.2.1. Evolution des prévalences d'utilisation du THS de 1990 à 2002

L'évolution du taux des utilisatrices ou du taux de prescription entre 1990 et 2002 a été évaluée grâce à 2 sources, la cohorte E3N et la base de données 'médecins généralistes' Thalès.

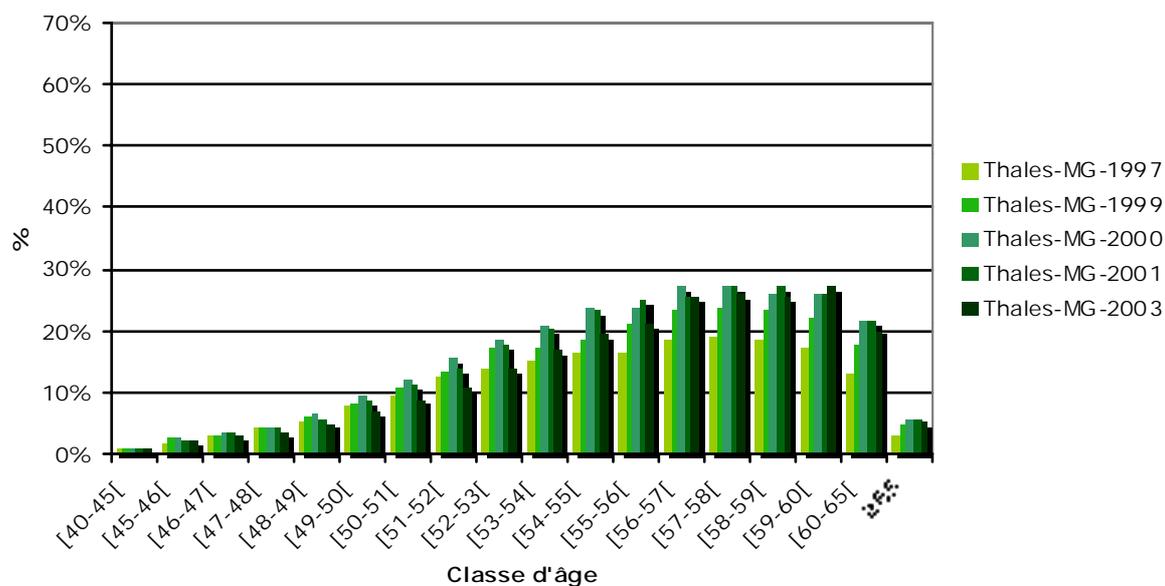
Dans E3N, on observe, quelle que soit la tranche d'âge, une augmentation d'environ 19 % du taux d'utilisatrices, qui passe de 31 à 50 % entre 1992-1994 et 1997-2000, puis une baisse de 5 % entre 1997-2000 et 2002 (figure 1).

Figure 1 : Taux d'utilisatrices du THS chez les femmes ménopausées incluses dans la cohorte E3N



Dans la base de données Thalès, on observe une augmentation modeste de la prescription entre 1997 et 2001 (figure 2).

Figure 2 : Taux de prescriptions du TSH par tranche d'âge dans la base de données Thalès



3.2.2. Prévalence d'utilisation du THS une année donnée au pic de l'utilisation (2000-2002)

Les données de prévalence d'utilisation des THS réunies à partir des différentes sources et présentées dans les annexes 4 et 5 sont cohérentes.

La comparaison des données issues des bases de données "médecins généralistes" et issues des bases de données "gynécologues" (annexe 4) montre que le taux de prescription est plus élevé chez les gynécologues que chez les généralistes.

Dans les cohortes (annexe 5), la fréquence d'utilisation est plus élevée que dans les bases de données "médecins généralistes".

L'explication la plus plausible est que les volontaires dans les cohortes représentent une population sélectionnée, plus souvent suivie par des gynécologues.

Chez les femmes de 40 à 65 ans, les données sur le type de prescripteur de l'enquête ESPS-EPAS (tableau 1) montrent que la plupart des prescriptions sont le fait soit du généraliste (39%), soit du gynécologue (38%), soit une prescription conjointe par le généraliste et le gynécologue (22%).

**Tableau 1 - Répartition du type de prescripteur par classe d'âge des femmes
(ESPS-EPAS 2000-2002)**

	N	%
40-45 ans		
Généraliste	4	26,7%
Gynécologue	10	66,7%
Généraliste et gynécologue	1	6,7%
Autres	0	0,0%
<i>Total</i>	15	100,0%
45-64 ans		
Généraliste	134	39,0%
Gynécologue	127	36,9%
Généraliste et gynécologue	78	22,7%
Autres	5	1,5%
<i>Total</i>	344	100,0%
65 ans et plus		
Généraliste	23	40,4%
Gynécologue	21	36,8%
Généraliste et gynécologue	11	19,3%
Autres	2	3,5%
<i>Total</i>	57	100,0%

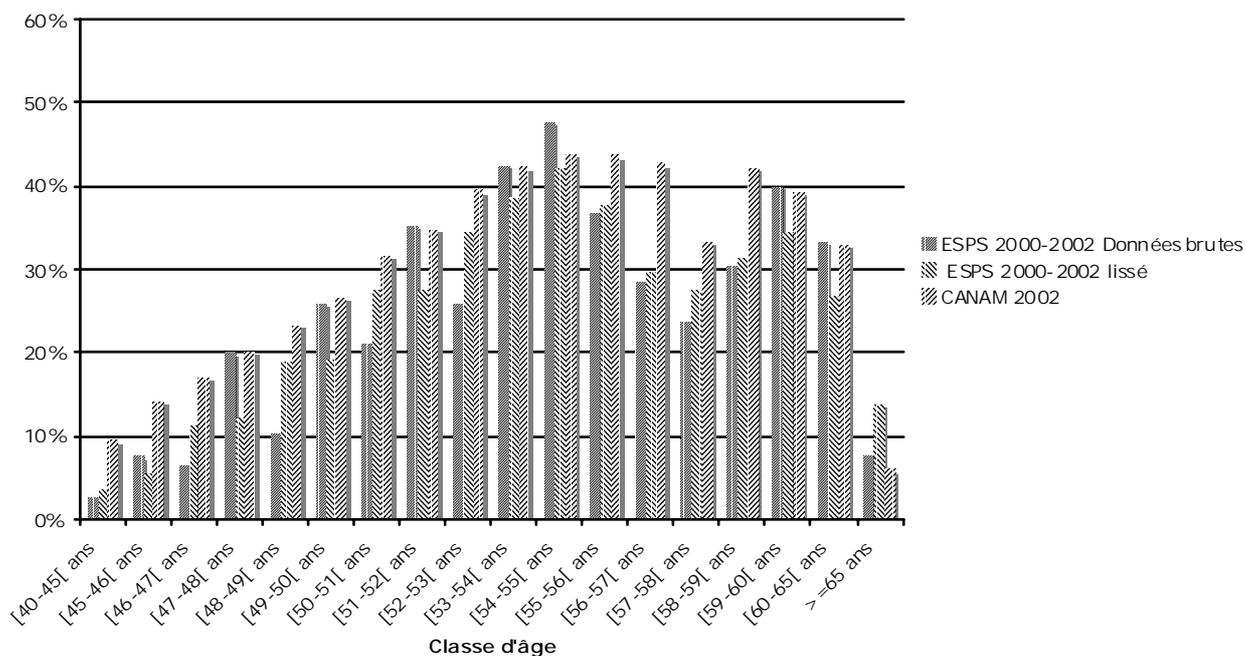
Sources de données retenues

Seules les données issues des études ESPS-EPAS et de la CANAM induent l'ensemble des prescriptions quel que soit le prescripteur et concernent la population générale. Ce sont donc ces deux sources qui ont été retenues pour décrire l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.

La figure 3 présente la fréquence d'utilisation par âge à partir de 40 ans dans ces 2 sources, avec un lissage par la méthode de la moyenne mobile d'ordre 3 pour les données ESPS-EPAS, en raison de l'effectif restreint.

Figure 3 – Fréquence d'utilisation du THS par âge

sources : ESPS-EPAS 2000-2002 et CANAM 2002



Dans ces deux sources, on observe que la fréquence d'utilisation est de plus en plus importante de 40 à 55 ans, qu'elle est moins importante ensuite jusqu'à 58 ans, puis qu'elle devient plus importante à nouveau après, et enfin qu'elle devient faible (proche de 7 %) au-delà de 65 ans. Une courbe de ce type suggère une distribution bimodale de la durée d'utilisation du THS. Ceci pourrait aussi correspondre à deux populations traitées pour des indications différentes : les femmes de moins de 60 ans étant traitées pour la prise en charge des symptômes de la ménopause et celles de plus de 60 ans pour la prise en charge de l'ostéoporose.

Chez les femmes de 50 à 60 ans, le taux d'utilisation était de 33,0 % selon la source ESPS-EPAS 2000-2002 et de 39,0 % selon la source CANAM 2002.

Chez les femmes de 40 à 65 ans, le taux d'utilisation était de 20,5 % selon la source ESPS-EPAS 2000-2002 (1 850 000 utilisatrices) et de 26,7 % selon la source CANAM 2002 (2 415 000 utilisatrices). Au total, le taux d'utilisation chez les femmes de plus de 40 ans était de 17,9 % dans la première source et de 18,6 % dans la deuxième.

Sur la base des données du recensement de 1999, on peut estimer le nombre d'utilisatrices une année donnée au pic de l'utilisation à 2 600 000 selon la source ESPS-EPAS 2000-2002, dont 1 100 000 âgées de 50 à 60 ans. Selon la source CANAM 2002, on peut estimer le nombre d'utilisatrices à 2 800 000, dont 1 300 000 âgées de 50 à 60 ans.

3.2.3. Répartition des traitements en fonction du type de THS

Les données des différentes sources sur la répartition des différents types de traitement (voir annexe 3 pour la classification des différentes spécialités) chez les femmes utilisatrices sont résumées dans le tableau 2. L'analyse globale montre que la répartition des types de traitement selon leur nature (estrogènes seuls, estrogènes associés à la progestérone micronisée ou un autre type de progestatif) et leur voie d'administration (orale, non orale) est relativement similaire selon les sources de données.

La tibolone n'a pas été prise en compte dans l'analyse. En effet, cette donnée est manquante dans les sources les plus représentatives (CANAM, ESPS-EPAS) dans la mesure où ce traitement n'est pas remboursé en France.

Tableau 2 - Répartition des différents THS (% par rapport aux femmes traitées)

	E SEUL		E + P m		E + P s		Association fixe ^a	
	E oral	E non oral	E oral	E non oral	E oral	E non oral	orale	non orale
E3N 2000								
[49-64 ans[1.7%	11.8%	1.8%	22.3%	7.0%	38.1%	15.9%	
>=65 ans	1.4%	14.2%	1.7%	31.3%	4.6%	37.2%	7.8%	
>=49 ans	1.7%	12.1%	1.8%	23.5%	6.7%	38.0%	14.8%	
GAZEL								
[47-53 ans[3.9%	8.1%	6.8%	11.5%	15.6%	21.9%	14.6%	
3 Cités								
[65-69 ans[1.5%	12.4%	4.7%	32.3%	5.9%	31.5%	9.2%	
[70-74 ans[3.3%	15.3%	5.4%	31.8%	6.2%	32.2%	5.8%	
>=75 ans	5.4%	20.6%	2.2%	23.9%	3.3%	31.5%	5.4%	
IMS-2000								
[40-45] ans	7.1%	38.6%	1.4%	2.9%	5.7%	17.1%	27.1%	0.0%
[45-65] ans	3.1%	18.0%	1.9%	18.0%	5.3%	30.2%	23.5%	0.0%
>=65 ans	4.2%	24.6%	1.0%	26.9%	2.6%	29.2%	11.5%	0.0%
>=40 ans	3.4%	19.6%	1.7%	19.3%	4.8%	29.7%	21.4%	0.0%
EPPM-MG^b 2000								
[40-45] ans	0.0%	26.4%	0.0%	4.5%	14.5%	18.3%	36.3%	0.0%
[45-65] ans	3.4%	16.5%	1.5%	18.0%	5.3%	32.5%	22.8%	0.0%
>=65 ans	1.6%	24.8%	1.1%	27.8%	3.4%	24.7%	16.6%	0.0%
>=40 ans	3.1%	17.9%	1.4%	19.4%	5.1%	31.1%	22.0%	0.0%
EPPM-Gyn^c 2000								
[40-45] ans	19.8%	4.2%	0.0%	2.1%	27.4%	18.1%	28.6%	0.0%
[45-65] ans	2.7%	8.8%	2.9%	15.8%	11.9%	32.0%	25.9%	0.0%
>=65 ans	1.6%	16.8%	2.7%	21.7%	11.2%	30.8%	15.2%	0.0%
>=40 ans	3.1%	9.3%	2.8%	16.0%	12.3%	31.6%	25.0%	0.0%
Thales MG^b 2000								
[40-45] ans	8.6%	28.1%	1.5%	4.7%	14.8%	15.6%	26.7%	0.0%
[45-65] ans	3.2%	15.8%	1.5%	17.6%	6.3%	29.8%	25.8%	0.0%
>=65 ans	4.3%	20.9%	1.8%	25.7%	4.3%	30.6%	12.3%	0.0%
>=40 ans	3.5%	16.9%	1.6%	18.8%	6.1%	29.7%	23.5%	0.0%
Thales Gyn^c 2003								
[40-45] ans	22.1%	19.6%	0.7%	6.6%	14.8%	13.9%	21.6%	0.7%
[45-65] ans	6.5%	15.1%	2.1%	14.9%	7.7%	22.9%	28.9%	2.0%
>=65 ans	8.6%	20.7%	2.1%	24.5%	4.3%	24.6%	14.1%	1.2%
>=40 ans	7.3%	15.9%	2.1%	15.8%	7.5%	22.7%	26.8%	1.8%
ESPS-EPAS 2000-2002								
>=40 ans	2.9%	14.2%	2.9%	21.6%	7.7%	28.6%	20.9%	1.2%
CANAM 2001								
[40-45] ans	6.0%	21.3%	2.6%	3.9%	40.4%	25.8%		
[45-65] ans	1.9%	13.2%	1.4%	19.9%	28.2%	35.5%		
>=65 ans	3.4%	17.9%	1.2%	29.0%	13.0%	35.5%		
>=40 ans	2.2%	14.2%	1.3%	21.4%	25.4%	35.4%		

^a Association fixe : voie orale, voie non orale.

^b Médecins généralistes

^c Gynécologues

Si on considère les données issues de la source ESPS-EPAS, un traitement par estrogène seul était prescrit chez 17,1 % des utilisatrices, un estrogène associé à la progestérone micronisée chez 24,5 % des utilisatrices, un estrogène associé à l'un des autres progestatifs chez 58,4 % des utilisatrices. La forme orale était prescrite chez 34,4 % des utilisatrices et les formes non-orales chez 65,6 %.

D'après cette même source de données, le schéma d'utilisation pour les associations fixes prescrites était cydique, continu séquentiel et combiné-continu respectivement pour 38 %, 28 %, et 34 % des utilisatrices.

3.2.4. Age au début de l'utilisation du THS

3.2.4.1. D'après les données de la cohorte E3N

Les données de la cohorte E3N ont permis l'estimation de l'âge au début de l'utilisation du THS. Le tableau 3 présente la distribution cumulée de l'âge au début du THS par cohorte de naissance. Les cohortes de naissance les plus récentes commencent le THS plus jeunes. En effet, les médianes de début de traitement pour les cohortes de 1925 à 1934 (cohorte 1930), 1935 à 1944 (cohorte 1940) et 1945 à 1954 (cohorte 1950) sont respectivement entre 55 et 60 ans, entre 52 et 53 ans et entre 49 et 50 ans. La dernière cohorte de naissance n'étant pas encore complètement parvenue à 60 ans, les données sont censurées à droite.

Tableau 3 - Distribution cumulée de l'âge au début du THS dans la cohorte E3N par cohorte de naissance

Cohorte 1930		Cohorte 1940		Cohorte 1950	
Classes d'âge	Fréquences cumulées	Classes d'âge	Fréquences cumulées	Classes d'âge	Fréquences cumulées
[20-30[0.000	[20-30[0.000	[20-30[0.000
[30-40[0.002	[30-40[0.002	[30-40[0.004
[40-45[0.017	[40-45[0.022	[40-45[0.049
[45-49[0.080	[45-49[0.153	[45-49[0.347
[49-50[0.157	[49-50[0.246	[49-50[0.520
[50-51[0.194	[50-51[0.341	[50-51[0.696
[51-52[0.259	[51-52[0.461	[51-52[0.841
[52-53[0.315	[52-53[0.583	[52-53[0.933
[53-54[0.372	[53-54[0.698	[53-54[0.980
[54-55[0.443	[54-55[0.799	[54-55[0.999
[55-60[0.710	[55-60[0.983	[55-60[1.000
[60-100[1.000	[60-100[1.000	[60-100[1.000

La limite principale de ces données tient à la population sélectionnée dont elles sont issues qui n'est pas représentative de la population féminine française de ces tranches d'âge.

3.2.4.2. D'après les données de la cohorte 3 CITES

Les résultats de la cohorte 3 Cités (tableau 4) concernent les cohortes de naissance 1930 (femmes nées entre 1925 et 1934 inclus) et 1940 (nées entre 1935 et 1944 inclus). L'âge au début du THS a une distribution différente de celle de la cohorte E3N, surtout marquée pour la cohorte 1930 : les médianes pour les cohortes de 1925 à 1934 (cohorte 1930) et de 1935 à 1944 (cohorte 1940) sont respectivement entre 52 et 53 ans et égale à 54 ans.

Tableau 4 - Distribution cumulée de l'âge au début du THS dans la cohorte 3 Cités par cohorte de naissance

Cohorte 1930		Cohorte 1940	
Classes d'âge	Fréquences cumulées	Classes d'âge	Fréquences cumulées
[20-30[0.011	[20-30[0.000
[30-40[0.065	[30-40[0.000
[40-45[0.147	[40-45[0.071
[45-49[0.260	[45-49[0.107
[49-50[0.383	[49-50[0.286
[50-51[0.407	[50-51[0.286
[51-52[0.480	[51-52[0.357
[52-53[0.520	[52-53[0.464
[53-54[0.560	[53-54[0.500
[54-55[0.634	[54-55[0.679
[55-60[0.821	[55-60[0.857
[60-100[1.000	[60-100[1.000

Là aussi, la limite principale de ces données tient à la population sélectionnée dont elles sont issues qui n'est pas représentative de la population féminine française de ces tranches d'âge.

3.2.4.3. D'après les données de l'observatoire Thalès

Les patientes issues de la base de données Thalès ayant eu une prescription de THS en 1998 et n'ayant eu aucune prescription de THS par ce médecin généraliste dans les deux années précédentes sont définies comme "naïves". Elles sont au nombre de 9 709 et leur âge moyen est de 55,5 ans. Parmi elles, 3 450 ont été suivies régulièrement (au moins tous les 6 mois pendant 5 ans) par leur généraliste, et composent la "sous cohorte" d'intérêt.

L'âge moyen de début de THS dans cette "sous cohorte" est de 56,8 ans et l'âge médian est compris entre 56 et 59 ans (tableau 5).

Tableau 5. Distribution de l'âge au début du THS dans la sous-cohorte reconstituée au sein de la cohorte Thalès

Age	Patientes "naïves" en 1998	Patientes "naïves" suivies régulièrement
	n (%)	n (%)
>45	606 (6.2)	112 (3.2)
45-49	1033 (10.6)	326 (9.4)
50-52	1679 (17.3)	560 (16.2)
53-55	1634 (16.8)	602 (17.4)
56-59	1867 (19.2)	669 (19.4)
60-64	1663 (17.1)	660 (19.1)
65-69	797 (8.2)	338 (9.8)
70-74	311 (3.2)	143 (4.1)
75-79	93 (1.0)	34 (1.0)
80-84	12 (0.1)	6 (0.2)
>=85	14 (0.1)	0 (0.0)
Total	9709 (100)	3450 (100)

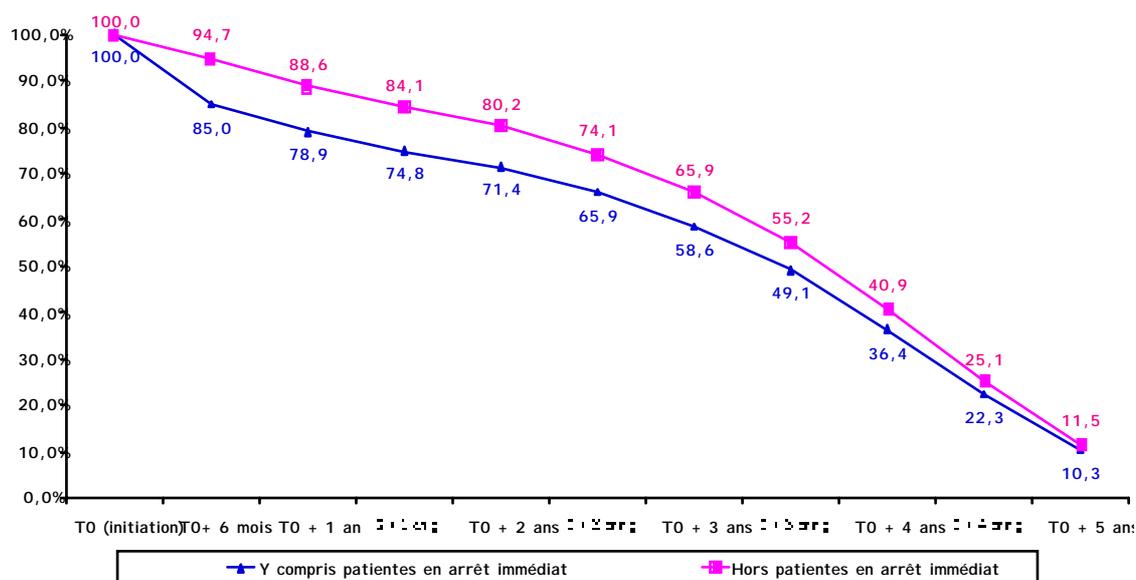
La limite de cette cohorte tient au fait que les femmes qui changent de médecin traitant cessent d'être suivies et que la cohorte ne correspond qu'à des femmes suivies par un médecin généraliste.

3.2.5. Durée d'utilisation du THS

3.2.5.1. D'après les données de l'observatoire Thalès

La figure 4 représente la proportion de femmes restant sous traitement au cours du temps dans la cohorte reconstituée à partir de Thalès. La durée médiane est d'environ 3,5 ans. La durée maximale d'observation est de 5 ans et on ne peut donc pas évaluer les fréquences des durées supérieures à 5 ans.

Figure 4. Proportion de femmes sous traitement au cours du temps dans la cohorte reconstituée au sein de Thalès



3.2.5.2. D'après les données de la cohorte E3N

Dans la cohorte de naissance 1940, on observe une durée médiane de 8,3 ans pour les femmes qui commencent avant 50 ans et de 5,4 ans pour les femmes qui commencent après 50 ans.

4. Effets du THS sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires

4.1. Choix des données d'utilisation

Dans la mesure où il est impossible pour une année donnée de disposer de toutes les variables du modèle, le choix pour conduire cette évaluation s'est porté sur les données les plus pertinentes et les plus cohérentes avec la période d'étude considérée (pic de l'utilisation : années 2000-2002).

Les données de distribution du nombre d'utilisatrices utilisées sont celles recueillies à partir des sources CANAM (année 2002) et ESPS-EPAS (données lissées 2000-2002).

Les données d'âge au début du traitement utilisées sont celles des cohortes de naissance 1940 d'E3N et de 3 CITES ainsi que de la sous-cohorte Thalès (respectivement 52,5, 54 et 56,8 ans).

Enfin, les durées d'utilisation retenues sont celles recueillies à partir de la cohorte 1940 de E3N (8,3 et 5,4 ans selon que le traitement est initié avant ou après 50 ans).

4.2. Choix des risques relatifs à partir des données de la littérature

La revue de la littérature a été réalisée sur la base des conclusions du rapport d'orientation Anaes/Afssaps. Les nouvelles publications, comme la méta-analyse de Bath⁶ portant sur les effets des THS sur les accidents vasculaires cérébraux, ont également été prises en compte.

La possibilité de prendre en compte la nature, la durée et la voie d'administration du THS a été discutée pour estimer le nombre de cas de cancer du sein, et d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) dans le cadre d'une prévention primaire.

Les principales études sur lesquelles reposent les risques retenus sont :

- pour le cancer du sein : les études WHI (E⁷ et E+P^{18,9}), MWS², E3N¹⁰ et la méta-analyse d'Oxford¹¹.
- pour l'infarctus du myocarde : l'étude WHI^{1,12}.
- pour l'accident vasculaire cérébral : l'étude WHI^{1,7} et la méta-analyse de Bath⁶ précédemment citée.

⁶ Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke : a meta-analysis. *BMJ*. 2005 Feb 12;330(7487):342.

⁷ Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.

⁸ Chlebowski RT et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.

⁹ Anderson GL et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1739-48.

¹⁰ 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 Apr 10;114(3):448-54.

¹¹ Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59. Erratum in: *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484.

¹² Manson JE et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34.

4.2.1. Choix des risques relatifs pour le cancer du sein

4.2.1.1. Rapport d'orientation Anaes/Afssaps

Les conclusions du rapport d'orientation Anaes/Afssaps étaient rédigées ainsi :

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

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

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

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

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

4.2.1.2. Argumentaire complémentaire

Le risque dépend donc de la durée d'exposition et il ne dépend pas de la nature de l'estrogène. Mais les données récemment publiées de la cohorte E3N suggèrent un effet différent selon que le progestatif est la progestérone micronisée ou un autre progestatif. Le risque est plus élevé sous estrogène plus progestatif que sous estrogène seul.

En l'absence de données récentes sur les durées d'exposition longues (> 5 ans), le groupe a retenu les données de la méta-analyse d'Oxford pour les durées d'exposition supérieures à 5 ans. En effet, le groupe a considéré que dans l'étude MWS les données d'exposition n'étaient mesurées qu'à l'induction et n'étaient pas actualisées pour évaluer les arrêts de traitement ou les initiations de traitement au cours du suivi. La durée d'exposition n'était ainsi pas mesurée de façon assez précise pour pouvoir utiliser les résultats observés dans cette étude.

4.2.1.3. Choix des risques relatifs

Les risques relatifs (RR) retenus pour le calcul du nombre de cas de cancers du sein attribuables au THS sont présentés ci-après avec mention de(s) l'étude(s) considérée(s) entre parenthèses :

- Pour les femmes sous estrogènes seuls, en fonction de la répartition de la durée d'exposition :
 - RR = 1,00 pour moins de 5 ans d'exposition (WHI⁷, Oxford¹¹, E3N¹⁰) car un sur-risque n'a pas été mis en évidence dans WHI
 - RR = 1,34 (1,16-1,52) pour plus de 5 ans d'exposition (Oxford¹¹)

- Pour les femmes sous estrogène plus progestatif de synthèse, en fonction de la répartition de la durée d'exposition :
 - RR = 1,24 (1,02-1,50) pour moins de 5 ans d'exposition (WHI^{1,8,9})
 - RR = 1,53 (1,00-2,19) pour plus de 5 ans d'exposition (Oxford¹¹)
 ou
 - RR = 1,00 pour moins de 1 an d'exposition (WHI^{1,8,9}) car un sur-risque n'a pas été mis en évidence dans WHI
 - RR = 1,17 pour 1 à 5 ans d'exposition (estimation pondérée à partir des risques par année d'exposition dans l'étude WHI⁸)
 - RR = 1,53 (1,00-2,19) pour plus de 5 ans d'exposition (Oxford¹¹)
- Pour les femmes sous estrogènes avec progestérone micronisée, en fonction de la répartition de la durée d'exposition :
 - RR = 1,00 quelle que soit la durée d'exposition (E3N¹⁰)
 ou
 - RR = 1,00 pour moins de 5 ans d'exposition (E3N¹⁰)
 - RR = 1,20 (1,0-2,0) pour plus de 5 ans d'exposition (E3N¹⁰).

En combinant les différents choix, les 4 hypothèses suivantes pour estimer l'incidence de cancers du sein attribuables au THS ont été retenues :

	Combinaison des risques relatifs (RR) retenus pour estimer l'incidence de cancers du sein attribuables au THS en fonction de la durée (d) du traitement
Hypothèse 1 (H1)	E seul : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1$ et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,34$ (1,16-1,52) E+Pm : RR=1 quelle que soit d E+Ps : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1,24$ (1,02-1,50) et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,53$ (1,00-2,19)
Hypothèse 2 (H2)	E seul : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1$ et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,34$ (1,16-1,52) E+P : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1$ et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,20$ (1,0-2,0) E+Ps : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1,24$ (1,02-1,50) et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,53$ (1,00-2,19)
Hypothèse 3 (H3)	E seul : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1$ et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,34$ (1,16-1,52) E+Pm : RR=1 quelle que soit d E+Ps : $RR_{(d<1 \text{ an})}=1$, $RR_{(1\geq d\geq 5 \text{ ans})}=1,17$ et $RR_{(d>5 \text{ ans})}=1,53$ (1,00-2,19)
Hypothèse 4 (H4)	E seul : $RR_{(<5 \text{ ans})}=1$ et $RR_{(\geq 5 \text{ ans})}=1,34$ (1,16-1,52) E+Pm : $RR_{(d<5 \text{ ans})}=1$ et $RR_{(d\geq 5 \text{ ans})}=1,20$ (1,0-2,0) E+Ps : $RR_{(d<1 \text{ an})}=1$, $RR_{(1\geq d\geq 5 \text{ ans})}=1,17$ et $RR_{(d>5 \text{ ans})}=1,53$ (1,00-2,19)

4.2.2. Choix des risques relatifs pour l'infarctus du myocarde

4.2.2.1. Rapport d'orientation Anaes/Afssaps

Les conclusions du rapport d'orientation Anaes/Afssaps étaient rédigées ainsi :

"L'ensemble des études montre que le THS estroprogestatif (WHI et HERS) ou estrogènes seuls (WHI « estrogène seul » et ESPRIT) n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne, aussi bien chez les femmes ayant un bas niveau de risque cardiovasculaire (WHI) (niveau de preuve 1) que chez celles ayant des antécédents coronariens (HERS) (niveau de preuve 1). Il existe même une augmentation du risque coronaire sous traitement estroprogestatif (niveau de preuve 1) dans la population WHI de femmes de 50 à 79 ans dont le risque cardiovasculaire de base est bas."

4.2.2.2 Argumentaire complémentaire

Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls, le groupe a retenu un RR de 1 observé dans l'étude WHI⁷, qui n'a pas mis en évidence de sur-risque en prévention primaire sous estrogène conjugué équin et que le groupe a considéré comme applicable aux femmes sous estradiol en raison des résultats de l'essai ESPRIT¹³ qui n'a pas mis en évidence de sur-risque en prévention secondaire avec l'estradiol.

Pour les utilisatrices d'estrogènes associés à un progestatif, il a été envisagé au cours des discussions d'évaluer des hypothèses de bénéfice mais au final, il a été retenu que les données publiées disponibles, notamment la méta-analyse publiée en 2002¹⁴, ne permettaient pas de retenir cette hypothèse, ni de différencier le risque selon l'âge au début du traitement.

Même si les effets observés sur le HDL cholestérol avec la progestérone micronisée et avec un progestatif de synthèse étaient différents dans l'étude PEPI¹⁵, cela n'a pas paru suffisant pour retenir des risques relatifs différents à utiliser dans la suite. De plus, il n'y a pas de publications sur l'impact spécifique de la voie d'administration, même si des données physiopathologiques plaident pour un moindre risque éventuel des voies non orales, en particulier la voie transdermique.

Dans l'étude WHI (E+P)^{1,12}, le RR était estimé à 1,24 (1,00 -1,54). Il existe une tendance à la diminution du sur-risque au cours du temps, avec un risque estimé à 1,81 (1,09 – 3,01) la première année et un risque plus faible non significativement différent de 1,00 ensuite car l'étude WHI n'a pas mis en évidence le sur-risque après un an d'exposition.

Dans l'étude WHI (E seul)⁷, un tel effet « durée d'exposition » n'était pas observé. Le groupe a donc décidé de faire les calculs de nombre de cas d'IDM en prenant en compte la nature du THS (E versus E+P), sans prendre en compte la voie d'administration et en retenant les 2 hypothèses selon la durée d'exposition.

4.2.2.3 Choix des risques relatifs

Les risques relatifs retenus sont :

- Pour les femmes sous estrogènes seuls :
 - RR = 1 quelle que soit la durée d'utilisation (WHI⁷)
- Pour les femmes sous estrogènes plus progestatifs en fonction de la répartition de la durée d'exposition :
 - RR = 1,24 (1,00 -1,54) quelle que soit la durée d'utilisation (WHI^{1,12})
 - RR = 1,81 (1,09-3,01) la première année puis RR = 1,00 (WHI^{1,12})

En combinant ces différents choix, les 2 hypothèses suivantes pour estimer l'incidence d'infarctus du myocarde attribuables au THS ont été retenues :

¹³ The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350):2001-8

¹⁴ Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-284

¹⁵ The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676

Combinaison des risques relatifs (RR) retenus pour estimer l'incidence d'infarctus du myocarde attribuables au THS en fonction de la durée (d) du traitement	
Hypothèse 1 (H1)	E seul : RR = 1 E+P : RR = 1,24
Hypothèse 2 (H2)	E seul : RR = 1 E+P : RR _(d<1an) = 1,81 et RR _(d≥1an) = 1,00

4.2.3. Choix des risques relatifs pour l'accident vasculaire cérébral

4.2.3.1. Rapport d'orientation Anaes/Afssaps

Les conclusions du rapport d'orientation Anaes/Afssaps étaient rédigées ainsi :

"Le THS n'apporte pas de protection par rapport au risque d'accident vasculaire cérébral (niveau de preuve 1). Chez les femmes ayant un bas niveau de risque cardiovasculaire, il existe même une augmentation du risque d'AVC sous traitement estroprogestatif (niveau de preuve 1) et sous traitement œstrogène seul (WHI œstrogènes seuls) (niveau de preuve 1)."

4.2.3.2. Argumentaire complémentaire

La méta-analyse publiée⁶ depuis conduit à un risque relatif de 1,29 (1,13-1,47) au total. Elle montre que le risque s'applique aux accidents ischémiques (RR=1,29 (1,06-1,56)), sans trouver un risque significativement augmenté pour les accidents hémorragiques (RR=1,07 (0,65-1,75)) ou les accidents ischémiques transitoires (RR=1,02 (0,78-1,34)). Le même niveau de risque est retrouvé quelle que soit la nature du THS (œstrogènes seuls ou associés à un progestatif, estradiol ou œstrogènes conjugués équinés). Il n'y a pas de donnée sur l'impact spécifique de la progestérone micronisée, ni sur l'impact de la voie d'administration, même si des données physiopathologiques plaident pour un moindre risque éventuel des voies non-orales. Dans cette méta-analyse, les résultats sont très influencés par le poids de l'étude WHI^{1,7}, que ce soit en effectif ou en qualité.

Dans l'étude WHI, le risque relatif est de 1,41 (1,07-1,85) sous œstrogènes plus progestatif¹ de synthèse, et de 1,39 (1,10-1,77) sous œstrogènes seuls⁷. Le risque au cours de la première année est estimé à 0,95 versus 1,61 ensuite¹.

Le groupe a donc choisi de faire les calculs de nombre de cas d'AVC sans prendre en compte la nature et la voie d'administration du THS ni l'âge au début du traitement.

4.2.3.3. Choix des risques relatifs

Les risques relatifs retenus sont de :

- 1,29 (1,13-1,47) quelle que soit la durée d'exposition (méta-analyse⁶)
- 1,41 (1,07-1,85) quelle que soit la durée d'exposition (WHI¹)
- 1,00 la première année (car un sur-risque n'a pas été mis en évidence dans WHI) et 1,61 (estimation pondérée à partir des risques par année d'exposition dans l'étude WHI¹) ensuite.

L'incidence totale et l'incidence des accidents ischémiques ont été prises en considération compte tenu des résultats de la méta-analyse.

Les 3 hypothèses suivantes pour estimer l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux attribuables au THS ont été ainsi retenues :

Combinaison des risques relatifs (RR) retenus pour estimer l'incidence des accidents vasculaires cérébraux attribuables au THS en fonction de la durée (d) du traitement

Hypothèse 1 (H1)	E et E+P : RR = 1,29 (1,13-1,47)
Hypothèse 2 (H2)	E et E+P : RR = 1,41 (1,07-1,85)
Hypothèse 3 (H3)	E et E+P : RR _(d<1 an) = 1 et RR _(d> ou égale à 1 an) = 1,61

4.2.4. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été conduites pour l'estimation du nombre de cas de cancers du sein, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Elles tiennent compte :

- des différentes sources de données du nombre d'utilisatrices et de l'âge au début du traitement;
- des risques relatifs (pondérés ou non) et de leurs intervalles de confiances retenus à partir de la revue de la littérature;
- des différentes hypothèses retenues.

4.3. *Modélisation du nombre de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires attribuables au THS sur la base du risque relatif*

4.3.1. Estimation du nombre de cas attribuables

Le modèle développé vise à évaluer le nombre de cas d'une pathologie donnée lié à l'exposition au THS une année donnée au pic de son utilisation (années 2000 à 2002) chez les femmes entre 40 et 65 ans. Il ne permet pas d'explorer l'impact résiduel du THS à l'arrêt du traitement.

Le nombre de cas attribuables est calculé à partir de la distribution du nombre d'utilisatrices par classe d'âge et par type de traitement, et à partir des risques relatifs des événements étudiés.

4.3.1.1. Proportion d'utilisatrices

On estime la proportion des utilisatrices dans chaque tranche d'âge ayant moins de 1 an, de 1 à 5 ans et plus de 5 ans d'utilisation en fonction de la distribution d'âge au début du THS et de la distribution de la durée d'utilisation du THS.

Par exemple, parmi les utilisatrices de THS en 2000 qui ont entre 45 et 46 ans, la proportion qui l'utilise depuis moins de 1 an ($Pu_{(<1)}$) est calculée par la formule suivante :

$$(Pu_{(<1)}) = \frac{Pd_{[45-46]}^a}{Pd_{[45-46]} + Pd_{[40-41]} \times Pu_{(>=5)}^b + Pd_{[41-42]} \times Pu_{(>=4)} + Pd_{[42-43]} \times Pu_{(>=3)} + Pd_{[43-44]} \times Pu_{(>=2)} + Pd_{[44-45]} \times Pu_{(>=1)}}$$

^aProbabilité de débuter entre 45 et 46 ans. ^bProbabilité d'utilisation pendant au moins 5 ans.

4.3.1.2. Risques relatifs

Les données d'incidence induent les cas potentiellement liés à l'exposition au THS et œd doit être pris en compte. Aussi, pour reproduire l'incidence estimée par le(s) registre(s) correspondant à l'événement considéré par tranche d'âge, la répartition en cas attendus sans THS et sous THS est déterminée en utilisant les risques retenus à partir des données de la littérature (cf § 4.2.) et la formule déjà utilisée dans le rapport d'orientation Anaes/Afssaps⁵.

4.3.1.3 Formule

Soit :

- n est le nombre annuel de cas incidents de la maladie considérée dans une population de taille N ,
- r le risque de maladie en l'absence de THS,
- rr_{epm} , rr_{eps} et rr_e les risques relatifs respectivement associés au traitement estroprogestatif avec progestérone micronisée, au traitement estroprogestatif avec progestatif de synthèse et au traitement par œstrogène seul,
- p , p_{epm} , p_{eps} et p_e les proportions respectives de femmes non traitées, traitées par estroprogestatif avec progestérone micronisée, estroprogestatif avec progestatif de synthèse et traitées par œstrogène seul ($p+p_{epm}+p_{eps}+p_e=1$).

On a :

$$n = N (p \cdot r + p_{epm} \cdot r \cdot rr_{epm} + p_{eps} \cdot r \cdot rr_{eps} + p_e \cdot r \cdot rr_e)$$

Le modèle a été généralisé pour prendre en compte les durées d'utilisation.

Par rapport aux estimations produites dans le rapport d'orientation Anaes/Afssaps, les estimations du présent rapport prennent en compte l'âge des femmes, l'âge au début du traitement par THS et la durée de son utilisation. Les calculs ont été réalisés sur Excel.

4.3.2. Modélisation du sur-risque de cancer du sein

4.3.2.1. Source de données d'incidence du cancer du sein dans la population féminine en France

Les données utilisées sont celles issues de FRANCIM, le réseau des registres du cancer en France. Les taux d'incidence (TI) estimés pour 100 000 personnes-années (PA) par tranches d'âge chez les femmes en France en 2000 sont les suivants :

Age	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
TI	138,0	226,5	269,6	298,7	323,5

4.3.2.2. Nombre de cas de cancer du sein attribuables au THS une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002)

Selon les hypothèses de risque retenues, le nombre estimé d'utilisatrices (sources : CANAM ou ESPS) et l'âge à l'initiation du traitement (sources : cohorte E3N, cohorte 3C, Thalès), le nombre de cancers du sein attribuables au THS est estimé **entre 650 et 1200 cas** une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002), **représentant entre 3 % et 6 % des cas rapportés chez les femmes âgées de 40 et 65 ans** ($n=22\ 000$). Les taux d'incidence correspondants sont compris entre 35 et 55 pour 100 000 utilisatrices.

Les cas de cancer du sein attribuables au THS correspondent pour la plupart à une durée d'utilisation de 1 an et plus.

Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 (partie 1) : Estimation^a du nombre de cas de cancers du sein attribuables au THS d'après le nombre d'utilisatrices de ESPS-EPAS

Classes d'âge	Sources de l'âge au début de THS											
	Thalès				E3N				3 Cités			
	H1 ^b	H2 ^b	H3 ^b	H4 ^b	H1 ^b	H2 ^b	H3 ^b	H4 ^b	H1 ^b	H2 ^b	H3 ^b	H4 ^b
	<i>Nombre de cas de cancers du sein attendus quelle que soit la cause</i>											
[40-45[2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965
[45-50[4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816
[50-55[5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349
[55-60[4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140
[60-65[4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571
Total	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840
	<i>Nombre total de cas de cancers du sein attribuables au THS</i>											
[40-45[15	15	9	9	15	15	9	9	15	15	9	9
[45-50[122	128	89	95	102	104	54	56	128	135	91	98
[50-55[322	336	229	244	302	312	202	213	302	313	211	222
[55-60[242	253	184	195	257	270	211	225	256	270	210	224
[60-65[216	224	163	171	245	258	209	223	266	284	226	244
Total	917	956	674	714	921	960	685	726	968	1016	747	796
	(75-1827)	(75-2000)	(358-1045)	(358-1235)	(76-1832)	(76-2005)	(365-1059)	(365-1248)	(79-1927)	(79-2140)	(352-1204)	(352-1435)
	<i>Nombre de cas de cancers du sein selon la durée d'utilisation (< 1 an / 1 à 5 ans / > 5 ans)</i>											
[40-45[3/12/0	3/12/0	0/9/0	0/9/0	3/12/0	3/12/0	0/9/0	0/9/0	3/12/0	3/12/0	0/9/0	0/9/0
[45-50[17/55/49	17/55/55	0/39/50	0/39/55	33/53/16	33/53/18	0/38/17	0/38/18	26/42/60	26/42/67	0/30/60	0/30/67
[50-55[56/142/125	56/141/139	0/102/127	0/102/142	59/154/90	58/153/100	0/111/91	0/111/102	47/165/90	47/165/101	0/119/92	0/119/103
[55-60[25/122/95	24/122/106	0/88/97	0/87/108	12/124/121	12/124/135	0/89/122	0/89/137	13/124/120	12/123/134	0/89/121	0/88/136
[60-65[19/125/72	19/125/81	0/90/73	0/89/82	2/122/121	2/122/135	0/87/122	0/87/136	14/95/157	14/95/175	0/68/158	0/68/177
Total	120/456/341	119/455/382	0/328/346	0/327/387	109/464/348	109/463/389	0/333/352	0/332/393	102/439/427	102/437/477	0/315/432	0/314/482
	<i>Pourcentage de cas de cancers du sein attribuables au THS</i>											
[40-45[0,52%	0,52%	0,29%	0,29%	0,52%	0,52%	0,29%	0,29%	0,52%	0,52%	0,29%	0,29%
[45-50[2,53%	2,65%	1,85%	1,97%	2,12%	2,16%	1,13%	1,17%	2,66%	2,81%	1,88%	2,03%
[50-55[6,03%	6,29%	4,29%	4,56%	5,64%	5,83%	3,78%	3,98%	5,65%	5,84%	3,95%	4,15%
[55-60[5,84%	6,10%	4,45%	4,72%	6,20%	6,53%	5,10%	5,44%	6,19%	6,52%	5,08%	5,41%
[60-65[4,72%	4,90%	3,56%	3,75%	5,35%	5,65%	4,57%	4,88%	5,82%	6,20%	4,95%	5,35%
Total	4,20%	4,38%	3,09%	3,27%	4,22%	4,40%	3,14%	3,32%	4,43%	4,65%	3,42%	3,65%
	<i>Incidence de cancers du sein liée au THS pour 100 000 femmes (nombre de cas attribuables/nombre d'utilisatrices)</i>											
[40-45[20,04	20,04	11,14	11,14	20,04	20,04	11,14	11,14	20,04	20,04	11,14	11,14
[45-50[42,86	44,89	31,29	33,35	35,90	36,57	19,06	19,76	45,09	47,55	31,85	34,35
[50-55[48,52	50,64	34,53	36,73	45,42	46,95	30,45	32,04	45,50	47,04	31,78	33,38
[55-60[54,15	56,56	41,29	43,77	57,54	60,59	47,31	50,43	57,41	60,43	47,07	50,17
[60-65[56,63	58,80	42,70	44,92	64,17	67,77	54,82	58,48	69,74	74,39	59,36	64,10
Total	49,50	51,59	36,37	38,53	49,68	51,81	36,98	39,16	52,24	54,85	40,29	42,97
	<i>Incidence de cancers du sein sans THS pour 100 000 femmes (nombre de cas non attribuables/nombre total de femmes)</i>											
[40-45[137,28	137,28	137,60	137,60	137,28	137,28	137,60	137,60	137,28	137,28	137,60	137,60
[45-50[220,77	220,50	222,31	222,04	221,70	221,61	223,95	223,86	220,47	220,14	222,24	221,91
[50-55[253,35	252,64	258,04	257,30	254,39	253,88	259,40	258,87	254,36	253,85	258,96	258,42
[55-60[281,26	280,48	285,40	284,60	280,17	279,18	283,46	282,46	280,21	279,24	283,54	282,54
[60-65[308,22	307,63	311,98	311,38	306,19	305,22	308,71	307,72	304,68	303,43	307,48	306,21
Total	231,00	230,57	233,68	233,24	230,96	230,53	233,56	233,11	230,44	229,90	232,88	232,33

^a Le calcul du nombre de cas de cancers du sein attribuables au THS repose sur différentes hypothèses qui tiennent compte du nombre d'utilisatrices (sources: CANAM et ESPS-EPAS), de l'âge au début du traitement (sources: Thalès, E3N et 3 cités) et du risque relatif de cet événement (sources: méta-analyse d'Oxford, WHI et WHI-durée).

^b Hypothèse (H1)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR=1 quelle que soit d; E+Psynth : RR(d<5 ans)=1.24 (1,02-1,50) et RR(d>=5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Hypothèse 2 (H2)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.20 (1,0-2,0); E+Psynth : RR(d<5 ans)=1.24 (1,02-1,50) et RR(d>=5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Hypothèse 3 (H3)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR=1 quelle que soit d; E+Psynth : RR(d<1 an)=1, RR(1>=d>=5 ans)=1.17 et RR(d>5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Hypothèse 4 (H4)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.20 (1,0-2,0); E+Psynth : RR(d<1 an)=1, RR(1>=d>=5 ans)=1.17 et RR(d>5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Tableau 6 (partie 2): Estimation^a du nombre de cas de cancers du sein attribuables au THS d'après le nombre d'utilisatrices de la CANAM

Classes d'âge	Sources de l'âge au début de THS											
	Thalès				E3N				3 Cités			
	H1 ^b	H2 ^b	H3 ^b	H4 ^b	H1 ^b	H2 ^b	H3 ^b	H4 ^b	H1 ^b	H2 ^b	H3 ^b	H4 ^b
<i>Nombre de cas de cancers du sein attendus quelle que soit la cause</i>												
[40-45[2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965	2965
[45-50[4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816	4816
[50-55[5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349	5349
[55-60[4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140	4140
[60-65[4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571	4571
Total	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840	21840
<i>Nombre total de cas de cancers du sein attribuables au THS</i>												
[40-45[41	41	23	23	41	41	23	23	41	41	23	23
[45-50[181	189	131	140	153	156	80	83	190	200	135	145
[50-55[364	380	259	276	340	351	228	240	340	352	238	250
[55-60[298	311	228	241	316	333	261	278	315	331	258	275
[60-65[261	271	197	207	295	311	252	269	320	341	273	295
Total	1144	1191	838	887	1145	1192	843	892	1206	1265	928	988
	(95-2259)	(95-2463)	(453-1287)	(453-1515)	(95-2257)	(95-2458)	(458-1289)	(458-1512)	(99-2377)	(99-2638)	(446-1480)	(446-1757)
<i>Nombre de cas de cancers du sein selon la durée d'utilisation (< 1 an / 1 à 5 ans / > 5 ans)</i>												
[40-45[9/32/0	9/32/0	0/23/0	0/23/0	9/32/0	9/32/0	0/23/0	0/23/0	9/32/0	9/32/0	0/23/0	0/23/0
[45-50[27/83/71	27/83/80	0/59/72	0/59/81	52/76/24	52/76/27	0/55/25	0/55/28	37/66/87	37/66/97	0/48/88	0/48/98
[50-55[63/159/141	63/159/158	0/115/144	0/115/161	67/173/100	67/172/112	0/125/103	0/125/115	52/187/101	52/187/113	0/135/103	0/135/115
[55-60[30/150/117	30/150/131	0/108/119	0/108/133	15/152/149	15/152/166	0/110/151	0/109/169	16/153/146	16/152/163	0/110/149	0/109/166
[60-65[22/151/87	22/151/97	0/108/88	0/108/99	2/147/146	2/147/163	0/105/147	0/105/164	17/115/189	17/114/211	0/82/191	0/82/213
Total	152/575/417	152/574/466	0/414/424	0/413/474	145/581/420	145/579/468	0/418/426	0/416/475	131/553/523	130/551/583	0/398/530	0/396/591
<i>Pourcentage de cas de cancers du sein attribuables au THS</i>												
[40-45[1,37%	1,37%	0,77%	0,77%	1,37%	1,37%	0,77%	0,77%	1,37%	1,37%	0,77%	0,77%
[45-50[3,76%	3,93%	2,73%	2,90%	3,18%	3,24%	1,66%	1,72%	3,95%	4,15%	2,81%	3,02%
[50-55[6,81%	7,10%	4,85%	5,16%	6,36%	6,57%	4,26%	4,48%	6,36%	6,58%	4,45%	4,67%
[55-60[7,19%	7,51%	5,50%	5,83%	7,64%	8,04%	6,30%	6,71%	7,61%	8,00%	6,24%	6,65%
[60-65[5,70%	5,92%	4,31%	4,53%	6,45%	6,81%	5,52%	5,89%	7,01%	7,47%	5,97%	6,44%
Total	5,24%	5,45%	3,84%	4,06%	5,24%	5,46%	3,86%	4,08%	5,52%	5,79%	4,25%	4,52%
<i>Incidence de cancers du sein liée au THS pour 100 000 femmes (nombre de cas attribuables/nombre d'utilisatrices)</i>												
[40-45[19,87	19,87	11,09	11,09	19,87	19,87	11,09	11,09	19,87	19,87	11,09	11,09
[45-50[41,99	43,91	30,47	32,42	35,50	36,16	18,51	19,19	44,09	46,41	31,37	33,74
[50-55[48,16	50,25	34,33	36,51	45,00	46,50	30,13	31,69	45,04	46,54	31,50	33,06
[55-60[53,34	55,68	40,77	43,19	56,67	59,63	46,71	49,76	56,39	59,30	46,29	49,28
[60-65[56,05	58,18	42,36	44,55	63,42	66,94	54,28	57,86	68,86	73,39	58,73	63,35
Total	47,38	49,32	34,70	36,72	47,42	49,36	34,92	36,93	49,95	52,37	38,41	40,90
<i>Incidence de cancers du sein sans THS pour 100 000 femmes (nombre de cas non attribuables/nombre total de femmes)</i>												
[40-45[136,10	136,10	136,94	136,94	136,10	136,10	136,94	136,94	136,10	136,10	136,94	136,94
[45-50[217,99	217,60	220,32	219,93	219,30	219,17	222,75	222,61	217,56	217,09	220,14	219,66
[50-55[251,25	250,46	256,52	255,69	252,46	251,89	258,12	257,53	252,44	251,87	257,60	257,00
[55-60[277,21	276,27	282,28	281,30	275,87	274,68	279,88	278,66	275,98	274,81	280,05	278,85
[60-65[305,05	304,35	309,56	308,84	302,63	301,47	305,64	304,46	300,84	299,35	304,17	302,65
Total	228,49	227,97	231,87	231,34	228,48	227,96	231,81	231,28	227,81	227,16	230,89	230,22

^aLe calcul du nombre de cas de cancers du sein attribuables au THS repose sur différentes hypothèses qui tiennent compte du nombre d'utilisatrices (sources: CANAM et ESPS-EPAS), de l'âge au début du traitement (sources: Thalès, E3N et 3 cités) et du risque relatif de cet événement (sources: méta-analyse d'Oxford, WHI et WHI-durée).

^bHypothèse (H1)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR=1 quelle que soit d; E+Psynth : RR(d<5 ans)=1.24 (1,02-1,50) et RR(d>=5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Hypothèse 2 (H2)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.20 (1,0-2,0); E+Psynth : RR(d<5 ans)=1.24 (1,02-1,50) et RR(d>=5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Hypothèse 3 (H3)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR=1 quelle que soit d; E+Psynth : RR(d<1 an)=1, RR(1>=d>= 5 ans)=1.17 et RR(d>5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

Hypothèse 4 (H4)

E seul : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.34 (1,16-1,52); E+Pmicro : RR(d<5 ans)=1 et RR(d>=5 ans)=1.20 (1,0-2,0); E+Psynth : RR(d<1 an)=1, RR(1>=d>= 5 ans)=1.17 et RR(d>5 ans)=1.53 (1,00-2,19)

4.3.3. Modélisation du sur-risque d'infarctus du myocarde

4.3.3.1. Source de données d'incidence de l'infarctus du myocarde dans la population féminine en France

Les données utilisées sont celles issues des 3 registres MONICA (Strasbourg, Lille, Toulouse). Les taux d'incidence (TI) estimés pour 100 000 personnes-années (PA) par tranches d'âge chez les femmes en France en 1999-2001 sont les suivants :

Age	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
TI	17,5	27,9	30,0	50,4	87,0

4.3.3.2. Nombre de cas d'infarctus du myocarde attribuables au THS une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002)

Selon les hypothèses de risque retenues, le nombre estimé d'utilisatrices (sources : CANAM ou ESPS) et l'âge à l'initiation du traitement (sources : Thalès, cohorte E3N, cohorte 3C), le nombre des infarctus du myocarde attribuables au THS est estimé **entre 60 et 200 cas** une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002), **représentant entre 2 % et 6 % des cas rapportés chez les femmes âgées de 40 et 65 ans** (n = 3500). Les taux d'incidence correspondants sont compris entre 3,5 et 9 pour 100 000 utilisatrices.

Les cas d'infarctus du myocarde attribuables au THS correspondent pour la plupart à une durée d'utilisation entre 0 et 5 ans.

Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 (partie 1): Estimation^a du nombre de cas d'infarctus du myocarde (IDM) attribuables au THS
d'après le nombre d'utilisatrices de ESPS-EPAS**

Classes d'âge	Sources de l'âge au début de THS					
	Thales		E3N		3 Cités	
	WHI	WHI-durée	WHI	WHI-durée	WHI	WHI-durée
<i>Nombre de cas d'IDM attendus quelle que soit la cause</i>						
[40-45]	376	376	376	376	376	376
[45-50]	593	593	593	593	593	593
[50-55]	595	595	595	595	595	595
[55-60]	699	699	699	699	699	699
[60-65]	1229	1229	1229	1229	1229	1229
Total	3492	3492	3492	3492	3492	3492
<i>Nombre total de cas d'IDM attribuables au THS</i>						
[40-45]	3	2	3	2	3	2
[45-50]	15	10	15	19	15	15
[50-55]	37	29	37	30	37	25
[55-60]	42	20	42	10	42	10
[60-65]	63	24	63	2	63	18
Total	161	85	161	63	161	70
	(0-340)		(0-340)		(0-340)	
<i>Nombre de cas d'IDM selon la durée d'utilisation (< 1 an / 1 à 5 ans / >5 ans)</i>						
[40-45]	1/2/0	2/0/0	1/2/0	2/0/0	1/2/0	2/0/0
[45-50]	3/9/3	10/0/0	6/9/1	19/0/0	4/7/4	15/0/0
[50-55]	8/22/7	29/0/0	9/23/5	30/0/0	7/25/5	25/0/0
[55-60]	6/28/8	20/0/0	3/29/11	10/0/0	3/29/11	10/0/0
[60-65]	7/46/10	24/0/0	1/45/17	2/0/0	5/35/23	18/0/0
Total	25/107/29	85/0/0	18/108/34	63/0/0	20/99/42	70/0/0
<i>Pourcentage de cas d'IDM attribuables au THS</i>						
[40-45]	0,71%	0,52%	0,71%	0,52%	0,71%	0,52%
[45-50]	2,61%	1,69%	2,61%	3,15%	2,61%	2,51%
[50-55]	6,30%	4,89%	6,30%	5,11%	6,30%	4,12%
[55-60]	6,07%	2,83%	6,07%	1,41%	6,07%	1,47%
[60-65]	5,14%	1,95%	5,14%	0,19%	5,14%	1,47%
Total	4,62%	2,43%	4,62%	1,81%	4,62%	2,00%
<i>Incidence d'IDM liée au THS pour 100 000 femmes (nombre de cas attribuables/nombre d'utilisatrices)</i>						
[40-45]	3,49	2,56	3,49	2,56	3,49	2,56
[45-50]	5,45	3,52	5,45	6,57	5,45	5,23
[50-55]	5,64	4,38	5,64	4,58	5,64	3,69
[55-60]	9,50	4,43	9,50	2,20	9,50	2,30
[60-65]	16,56	6,27	16,56	0,60	16,56	4,74
Total	8,70	4,58	8,70	3,41	8,70	3,76
<i>Incidence d'IDM sans THS pour 100 000 femmes (nombre de cas non attribuables/nombre total de femmes)</i>						
[40-45]	17,38	17,41	17,38	17,41	17,38	17,41
[45-50]	27,17	27,43	27,17	27,02	27,17	27,20
[50-55]	28,11	28,53	28,11	28,47	28,11	28,76
[55-60]	47,34	48,97	47,34	49,69	47,34	49,66
[60-65]	82,53	85,31	82,53	86,84	82,53	85,72
Total	36,78	37,62	36,78	37,86	36,78	37,79

^a Le calcul du nombre de cas d'IDM attribuables au THS repose sur différentes hypothèses qui tiennent compte du nombre d'utilisatrices (sources: CANAM et ESPS-EPAS), de l'âge au début du traitement (sources: Thales, E3N et 3 cités) et du risque relatif de cet événement (sources: WHI et WHI-durée).

**Tableau 7 (partie 2): Estimation^a du nombre de cas d'infarctus du myocarde (IDM) attribuables au THS
d'après le nombre d'utilisatrices de la CANAM**

Classes d'âge	Sources de l'âge au début de THS					
	Thales		E3N		3 Cités	
	WHI	WHI-durée	WHI	WHI-durée	WHI	WHI-durée
<i>Nombre de cas d'IDM attendus quelle que soit la cause</i>						
[40-45[376	376	376	376	376	376
[45-50[593	593	593	593	593	593
[50-55[595	595	595	595	595	595
[55-60[699	699	699	699	699	699
[60-65[1229	1229	1229	1229	1229	1229
Total	3492	3492	3492	3492	3492	3492
<i>Nombre total de cas d'IDM attribuables au THS</i>						
[40-45[7	5	7	5	7	5
[45-50[23	16	23	29	23	21
[50-55[42	33	42	35	42	28
[55-60[52	25	52	12	52	13
[60-65[76	29	76	3	76	22
Total	201	108	201	84	201	89
	(0-419)		(0-419)		(0-419)	
<i>Nombre de cas d'IDM selon la durée d'utilisation (<1 an / 1 à 5 ans / > 5 ans)</i>						
[40-45[2/6/0	5/0/0	2/6/0	5/0/0	2/6/0	5/0/0
[45-50[5/14/5	16/0/0	9/13/2	29/0/0	6/11/6	21/0/0
[50-55[10/24/8	33/0/0	10/26/6	35/0/0	8/28/6	28/0/0
[55-60[7/35/10	25/0/0	3/35/13	12/0/0	4/35/13	13/0/0
[60-65[8/55/12	29/0/0	1/55/21	3/0/0	6/43/27	22/0/0
Total	31/134/36	108/0/0	25/134/42	84/0/0	26/123/52	89/0/0
<i>Pourcentage de cas d'IDM attribuables au THS</i>						
[40-45[1,88%	1,38%	1,88%	1,38%	1,88%	1,38%
[45-50[3,91%	2,63%	3,91%	4,94%	3,91%	3,58%
[50-55[7,10%	5,57%	7,10%	5,84%	7,10%	4,63%
[55-60[7,48%	3,54%	7,48%	1,77%	7,48%	1,85%
[60-65[6,19%	2,36%	6,19%	0,23%	6,19%	1,79%
Total	5,75%	3,08%	5,75%	2,42%	5,75%	2,55%
<i>Incidence d'IDM liée au THS pour 100 000 femmes (nombre de cas attribuables/nombre d'utilisatrices)</i>						
[40-45[3,45	2,54	3,45	2,54	3,45	2,54
[45-50[5,38	3,62	5,38	6,79	5,38	4,93
[50-55[5,59	4,39	5,59	4,60	5,59	3,65
[55-60[9,36	4,43	9,36	2,22	9,36	2,32
[60-65[16,37	6,25	16,37	0,60	16,37	4,73
Total	8,32	4,46	8,32	3,50	8,32	3,68
<i>Incidence d'IDM sans THS pour 100 000 femmes (nombre de cas non attribuables/nombre total de femmes)</i>						
[40-45[17,17	17,26	17,17	17,26	17,17	17,26
[45-50[26,81	27,17	26,81	26,52	26,81	26,90
[50-55[27,87	28,33	27,87	28,25	27,87	28,61
[55-60[46,63	48,62	46,63	49,51	46,63	49,47
[60-65[81,61	84,94	81,61	86,80	81,61	85,44
Total	36,34	37,37	36,34	37,62	36,34	37,57

^a Le calcul du nombre de cas d'IDM attribuables au THS repose sur différentes hypothèses qui tiennent compte du nombre d'utilisatrices (sources: CANAM et ESPS-EPAS), de l'âge au début du traitement (sources: Thalès, E3N et 3 cités) et du risque relatif de cet événement (sources: WHI et WHI-durée).

4.3.4. Modélisation du sur-risque d'accident vasculaire cérébral

4.3.4.1. Source de données d'incidence de l'accident vasculaire cérébral dans la population féminine en France

Les données utilisées sont celles issues du registre des accidents vasculaires cérébraux à Dijon, seul registre disponible en France. Les taux d'incidence (TI) estimés pour 100 000 personnes-années (PA) par tranches d'âge chez les femmes en France en 1999-2003 sont les suivants :

Age	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64
TI AVC	24,25	55,93	58,89	52,02	148,15
Total					
TI AVCi^a	24,25	43,95	50,47	52,02	121,21

^aAccident vasculaire cérébral ischémique.

Ces données sont estimées sur la base d'un seul registre et donc soumises à une imprécision plus grande que les autres incidences utilisées. On constate par exemple, que le risque n'augmente pas avec l'âge puisque dans la tranche d'âge 55-59 ans, le taux d'incidence est plus faible que pour la tranche 50-54 ans. Ceci s'explique par le fait que seuls des AVC ischémiques ont été observés entre 1999 et 2003 dans cette tranche d'âge. En raison de cette particularité, on retiendra dans la suite seulement l'incidence des AVC ischémiques.

4.3.4.2. Nombre de cas d'accident vasculaire cérébral attribuables au THS une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002)

Selon les hypothèses de risque retenues, le nombre estimé d'utilisatrices (sources : CANAM ou ESPS) et l'âge à l'initiation du traitement (sources : Thalès, cohorte E3N, cohorte 3C), le nombre des accidents vasculaires cérébraux ischémiques attribuables au THS est estimé **entre 300 et 650 cas** une année donnée au pic de l'utilisation (années 2000-2002), **représentant entre 6,5 % et 13,5 % des cas rapportés chez les femmes âgées de 40 et 65 ans** (n=5000). Les taux d'incidence correspondants sont compris entre 16 et 29 pour 100 000 utilisatrices.

Les cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques attribuables au THS correspondent pour la plupart à une durée d'utilisation entre 1 et 5 ans.

Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 (partie 1): Estimation^a du nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) attribuables au THS
d'après le nombre d'utilisatrices de ESPS-EPAS**

Classes d'âge	Sources de l'âge au début de THS								
	Thales			E3N			3 Cités		
	Meta-analyse	WHI	WHI-durée	Meta-analyse	WHI	WHI-durée	Meta-analyse	WHI	WHI-durée
<i>Nombre de cas d'AVCi attendus quelle que soit la cause</i>									
[40-45[521	521	521	521	521	521	521	521	521
[45-50[1189	1189	1189	1189	1189	1189	1189	1189	1189
[50-55[1168	1168	1168	1168	1168	1168	1168	1168	1168
[55-60[721	721	721	721	721	721	721	721	721
[60-65[2093	2093	2093	2093	2093	2093	2093	2093	2093
Total	4890	4890	4890	4890	4890	4890	4890	4890	4890
<i>Nombre total de cas d'AVCi attribuables au THS</i>									
[40-45[5	8	9	5	8	9	5	8	9
[45-50[35	49	58	35	49	46	35	49	52
[50-55[89	121	137	89	121	135	89	121	142
[55-60[62	84	105	62	84	112	62	84	112
[60-65[124	171	219	124	171	240	124	171	225
Total	315,00	432,00	527	315,00	432,00	542	315,00	432,00	539
	(147-488)	(81-807)		(147-488)	(81-807)		(147-488)	(81-807)	
<i>Nombre de cas d'AVCi selon la durée d'utilisation (<1an / 1 à 5 / >5)</i>									
[40-45[1/4/0	2/6/0	0/9/0	1/4/0	2/6/0	0/9/0	1/4/0	2/6/0	0/9/0
[45-50[7/21/7	9/29/10	0/43/15	13/20/2	17/28/3	0/41/5	10/16/9	14/23/12	0/33/18
[50-55[20/51/17	27/70/24	0/102/35	21/55/12	29/75/17	0/110/25	17/59/13	23/81/17	0/117/25
[55-60[8/41/12	11/56/17	0/81/24	4/42/16	6/57/22	0/81/31	4/42/16	6/57/21	0/81/30
[60-65[13/91/20	19/124/28	0/179/40	1/89/34	2/122/47	0/174/66	10/70/44	14/96/61	0/137/87
Total	50/208/57	68/285/78	0/414/114	40/210/65	55/288/88	0/415/127	42/191/81	58/262/112	0/378/161
<i>Pourcentage de cas d'AVCi attribuables au THS</i>									
[40-45[1,03%	1,45%	1,68%	1,03%	1,45%	1,68%	1,03%	1,45%	1,68%
[45-50[3,73%	5,20%	6,20%	3,73%	5,20%	4,97%	3,73%	5,20%	5,52%
[50-55[8,85%	12,07%	13,64%	8,85%	12,07%	13,48%	8,85%	12,07%	14,21%
[55-60[8,54%	11,67%	14,55%	8,54%	11,67%	15,51%	8,54%	11,67%	15,47%
[60-65[7,26%	9,96%	12,79%	7,26%	9,96%	14,01%	7,26%	9,96%	13,13%
Total	6,44%	8,83%	10,78%	6,44%	8,83%	11,08%	6,44%	8,83%	11,02%
<i>Incidence d'AVCi liée au THS pour 100 000 femmes (nombre de cas attribuables/nombre d'utilisatrices)</i>									
[40-45[6,96	9,80	11,39	6,96	9,80	11,39	6,96	9,80	11,39
[45-50[12,27	17,08	20,38	12,27	17,08	16,33	12,27	17,08	18,14
[50-55[13,34	18,19	20,56	13,34	18,19	20,31	13,34	18,19	21,41
[55-60[13,80	18,84	23,49	13,80	18,84	25,05	13,80	18,84	24,98
[60-65[32,60	44,75	57,48	32,60	44,75	62,93	32,60	44,75	58,98
Total	16,98	23,29	28,45	16,98	23,29	29,24	16,98	23,29	29,08
<i>Incidence d'AVCi sans THS pour 100 000 femmes (nombre de cas non attribuables/nombre total de femmes)</i>									
[40-45[24,00	23,90	23,84	24,00	23,90	23,84	24,00	23,90	23,84
[45-50[42,31	41,67	41,22	42,31	41,67	41,77	42,31	41,67	41,52
[50-55[46,00	44,38	43,58	46,00	44,38	43,67	46,00	44,38	43,30
[55-60[47,57	45,95	44,45	47,57	45,95	43,95	47,57	45,95	43,97
[60-65[112,41	109,14	105,70	112,41	109,14	104,23	112,41	109,14	105,30
Total	50,52	49,22	48,17	50,52	49,22	48,01	50,52	49,22	48,04

^aLe calcul du nombre de cas d'AVCi attribuables au THS repose sur différentes hypothèses qui tiennent compte du nombre d'utilisatrices (sources: CANAM et ESPS-EPAS), de l'âge au début du traitement (sources: Thales, E3N et 3 cités) et du risque relatif de cet événement (sources: méta-analyse BMJ, WHI et WHI-durée).

Tableau 8 (partie 2): Estimation^a du nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) attribuables au THS d'après le nombre d'utilisatrices de la CANAM

Classes d'âge	Sources de l'âge au début de THS								
	Thales			E3N			3 Cités		
	Meta-analyse	WHI	WHI-durée	Meta-analyse	WHI	WHI-durée	Meta-analyse	WHI	WHI-durée
<i>Nombre de cas d'AVCi attendus quelle que soit la cause</i>									
[40-45[521	521	521	521	521	521	521	521	521
[45-50[1189	1189	1189	1189	1189	1189	1189	1189	1189
[50-55[1168	1168	1168	1168	1168	1168	1168	1168	1168
[55-60[721	721	721	721	721	721	721	721	721
[60-65[2093	2093	2093	2093	2093	2093	2093	2093	2093
Total	4890	4890	4890	4890	4890	4890	4890	4890	4890
<i>Nombre total de cas d'AVCi attribuables au THS</i>									
[40-45[14	20	23	14	20	23	14	20	23
[45-50[52	72	84	52	72	67	52	72	77
[50-55[100	135	152	100	135	150	100	135	159
[55-60[75	102	126	75	102	135	75	102	134
[60-65[149	204	260	149	204	284	149	204	267
Total	390	532	646	390	532	658	390	532	660
	(184-600)	(101-980)		(184-600)	(101-980)		(184-600)	(101-980)	
<i>Nombre de cas d'AVCi selon la durée d'utilisation (< 1an / 1 à 5 ans / >5ans)</i>									
[40-45[3/11/0	4/15/0	0/23/0	3/11/0	4/15/0	0/23/0	3/11/0	4/15/0	0/23/0
[45-50[10/31/10	14/43/14	0/63/21	20/29/4	27/40/5	0/59/7	14/25/13	19/35/17	0/51/26
[50-55[23/57/20	31/78/27	0/113/39	24/62/14	33/84/19	0/123/27	19/67/14	25/91/19	0/132/27
[55-60[10/50/15	14/68/20	0/97/29	5/51/19	7/69/26	0/98/37	5/51/19	7/69/26	0/98/36
[60-65[16/109/24	22/148/33	0/213/47	2/107/41	2/146/56	0/205/79	12/84/53	17/114/73	0/163/104
Total	62/258/69	85/353/95	0/509/137	53/259/78	73/354/106	0/508/150	53/238/99	73/325/135	0/467/193
<i>Pourcentage de cas d'AVCi attribuables au THS</i>									
[40-45[2,69%	3,76%	4,36%	2,69%	3,76%	4,36%	2,69%	3,76%	4,36%
[45-50[5,55%	7,67%	9,04%	5,55%	7,67%	7,14%	5,55%	7,67%	8,28%
[50-55[9,95%	13,51%	15,20%	9,95%	13,51%	15,00%	9,95%	13,51%	15,87%
[55-60[10,46%	14,17%	17,54%	10,46%	14,17%	18,66%	10,46%	14,17%	18,61%
[60-65[8,71%	11,89%	15,18%	8,71%	11,89%	16,58%	8,71%	11,89%	15,57%
Total	7,98%	10,89%	13,20%	7,98%	10,89%	13,46%	7,98%	10,89%	13,49%
<i>Incidence d'AVCi liée au THS pour 100 000 femmes (nombre de cas attribuables/nombre d'utilisatrices)</i>									
[40-45[6,84	9,57	11,08	6,84	9,57	11,08	6,84	9,57	11,08
[45-50[12,04	16,64	19,59	12,04	16,64	15,48	12,04	16,64	17,94
[50-55[13,18	17,90	20,14	13,18	17,90	19,87	13,18	17,90	21,02
[55-60[13,51	18,30	22,64	13,51	18,30	24,10	13,51	18,30	24,04
[60-65[32,09	43,79	55,90	32,09	43,79	61,05	32,09	43,79	57,33
Total	16,15	22,04	26,74	16,15	22,04	27,25	16,15	22,04	27,31
<i>Incidence d'AVCi sans THS pour 100 000 femmes (nombre de cas non attribuables/nombre total de femmes)</i>									
[40-45[23,59	23,33	23,19	23,59	23,33	23,19	23,59	23,33	23,19
[45-50[41,51	40,58	39,98	41,51	40,58	40,81	41,51	40,58	40,31
[50-55[45,45	43,65	42,80	45,45	43,65	42,90	45,45	43,65	42,46
[55-60[46,57	44,64	42,89	46,57	44,64	42,31	46,57	44,64	42,33
[60-65[110,65	106,80	102,81	110,65	106,80	101,12	110,65	106,80	102,34
Total	49,68	48,11	46,86	49,68	48,11	46,72	49,68	48,11	46,71

^a Le calcul du nombre de cas d'AVCi attribuables au THS repose sur différentes hypothèses qui tiennent compte du nombre d'utilisatrices (sources: CANAM et ESPS-EPAS), de l'âge au début du traitement (sources: Thalès, E3N et 3 cités) et du risque relatif de cet événement (sources: méta-analyse BMJ, WHI et WHI-durée).

4.3.5. Discussion

Le recours à la modélisation permet d'évaluer les conséquences des hypothèses faites sur le risque de chaque événement étudié en fonction de la nature du THS et des différentes voies d'administration.

Les résultats obtenus ont pris en compte des données plus détaillées sur la fréquence de l'utilisation, la nature et la durée d'utilisation du THS que les précédents rapports.

Dans le rapport d'orientation Anaes/Afssaps, le calcul portait uniquement sur les femmes de 50 à 60 ans, or pour les accidents vasculaires cérébraux comme pour les infarctus du myocarde, l'incidence augmente surtout à partir de 60 ans. Les ordres de grandeurs sont voisins avec 5% de part attribuable pour les cancers du sein et les infarctus du myocarde et 9% pour les accidents vasculaires cérébraux dans le rapport, versus 3 à 6 %, 2 à 6 % et 6,5 à 13,5 % respectivement dans la présente étude.

Une autre évaluation française est disponible pour les cancers du sein dans le rapport de l'Académie de Médecine d'octobre 2004. L'estimation a été faite sur une période de 10 ans conduisant à une estimation d'environ 12 300 cas supplémentaires en 10 ans pour un RR de 1,3 et 20 800 cas supplémentaires pour un RR de 2,2, soit de 1230 à 2080 cas annuels, là encore un ordre de grandeur proche même si le rapport de l'Académie de Médecine¹⁶ ne précise pas la tranche d'âge considérée, alors que cela peut avoir une forte influence sur le résultat.

Une évaluation est également disponible pour les cancers du sein dans l'étude MWS. L'estimation sur 10 ans pour les femmes de 50 à 65 ans était de 20 000 cas attribuables de cancer du sein, soit 2 000 cas annuels, ce qui est un peu supérieur à l'estimation que nous avons conduite. Il faut noter que les risques que nous avons retenus sont plutôt inférieurs à ceux de la MWS et c'est l'explication la plus plausible de la différence observée.

¹⁶ H. Rochefort, C. Sureau. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : Evolution récente du rapport bénéfices/risques. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine ; N°9, 2003, tome 187 : 1707

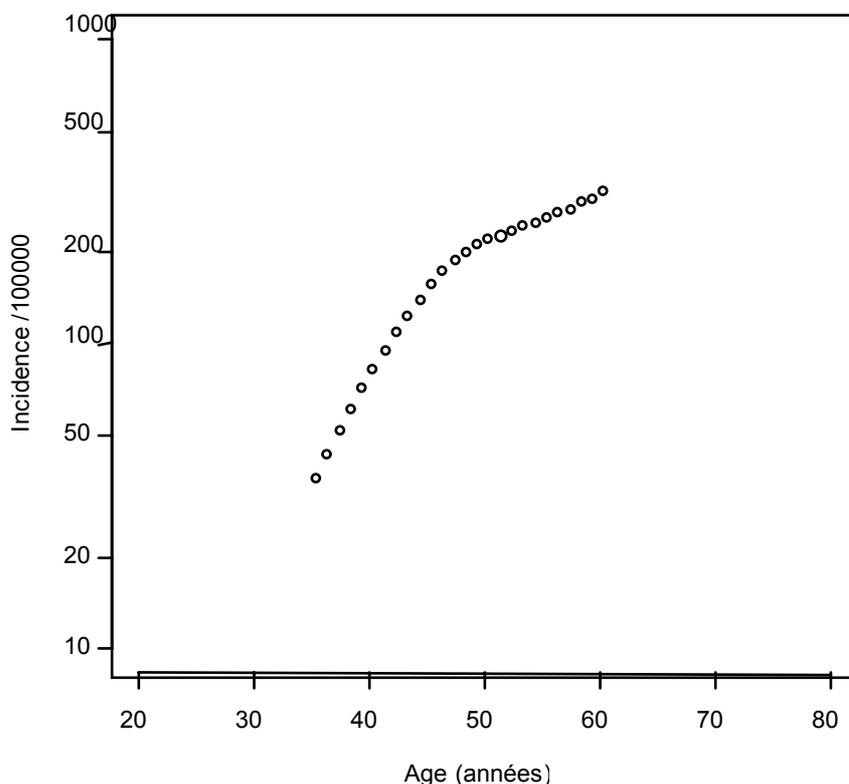
5. Modélisation physiopathologique du cancer du sein

5.1. Le modèle physiopathologique d'incidence du cancer du sein

Le réseau Francim regroupe les différents registres départementaux, généralistes et spécialisés, sur le cancer existant en France. Il contribue à fournir des données concernant la prévalence, l'incidence et la survie par type de cancer en France.

Les données d'incidence de la cohorte dite « 1940 »¹⁷, correspondant ici aux femmes nées entre 1935 et 1944 inclus, sont représentées dans la figure 5 : toutes ces femmes ont entre 55 et 65 ans en l'an 2000 et sont donc quasiment toutes ménopausées et potentiellement exposées à un traitement dans les années immédiates qui suivent leur ménopause.

Figure 5 : Données d'incidence, cohorte 1940 (Francim, 2003)



Les distributions des âges individuels des premières règles (PR) et des durées de vie génitale (DVG) ont été déduites des percentiles publiés pour les populations européennes¹⁸. La DVG est définie par le temps écoulé entre l'âge des premières règles (PR) et l'âge de la ménopause (M). L'ajustement du modèle global sur les données d'incidence de la cohorte 1940 a été effectué en utilisant un ensemble de procédures écrites en R (R est un logiciel de modélisation et d'analyse statistique d'accès libre),

¹⁷ Remontet L et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique. 2003 Feb ;51(1 Pt 1):3-30

¹⁸ Morabia A et al. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Am J Epidemiol. 1998 Dec 15;148(12):1195-205. Erratum in: Am J Epidemiol 1999 Sep 1;150(5):546.

faisant appel à des techniques d'intégration numérique et d'ajustement non-linéaire (voir détails en annexe 6).

Le cancer du sein représente le paradigme du cancer hormono-dépendant car il est caractérisé notamment par une inflexion de la courbe d'incidence aux âges correspondant à la période ménopausique. En conséquence, la durée de vie génitale (DVG) pour chaque femme joue un rôle important dans la détermination de son risque individuel. Le risque du cancer est augmenté en fonction de la DVG.

Sur la base de ces données (voir la figure 5), le risque de cancer du sein est nul avant les premières règles, il augmente selon une pente raide pendant la durée de vie génitale, puis il s'infléchit lors de la ter ensuite selon une pente beaucoup moins raide.

Cette relation exprimée graphiquement (figure 5) peut être traduite par les formules suivantes :

(1)	$i(t) = 0$	si $\text{age} < \text{PR}$
(2)	$i(t) = b \cdot (\text{age}/\text{PR})^{a1}$	si $\text{PR} \leq \text{age} < M$
(3)	$i(t) = b \cdot (M/\text{PR})^{a1} (\text{age}/M)^{a2}$	si $M \leq \text{age}$

(1) L'incidence de cancer du sein est nulle si l'âge de la femme est inférieur à l'âge des premières

(2) L'incidence de cancer du sein augmente fortement et quasi-linéairement si l'âge de la femme est compris entre l'âge des premières règles (PR) et l'âge de la ménopause (M).

(3) L'incidence de cancer du sein augmente moins vite si la femme est en ménopause (M). Il y a une inflexion de la courbe d'incidence du cancer du sein.

5.2. Estimation du nombre de cancers du sein attribuables à du THS sous différents scenarii

Chez la femme ménopausée traitée, l'hypothèse retenue est celle d'un retour de la courbe d'incidence -ménopausique pendant la durée d'utilisation du THS.

Pour estimer le nombre de cancers du sein attribuables à l'utilisation du THS sous chacun des trois les conséquences de l'arrêt du THS (cf point 5.2.2), deux approches de calcul ont été proposées.

5.2.1. Les approches de calcul d'incidence cumulée des cancers du sein

Première approche : calcul cumulé des cancers du sein à un âge donné (65 ans) pour chaque tranche

Soit N le nombre de femmes vivantes âgées de 55 à 65 ans de la cohorte 1940 (données du recensement INSEE 1999), p le pourcentage de femmes de plus de 40 ans exposées au THS (données CANAM 2001 et ESPS-EPAS 2000-2002) et \sum_j la somme.

Si $I_0(t)$ désigne l'incidence annuelle de base du cancer du sein et $I(t)$ l'incidence annuelle en présence d'un THS, le nombre moyen de cas attribuables au THS sur une période de temps $[T_1; T_2]$ peut se calculer approximativement, en négligeant l'attrition de la population exposée sur la période, selon la formule suivante :

$$NA_1 = N \times p \times \{ \sum_{[T_1; T_2]} (I(t) - I_0(t)) \}$$

Deuxième approche : calcul cumulé des cancers du sein à une date fixe (année 2000) pour chaque tranche d'âge considérée.

Si $N(\text{âge})$ désigne le nombre de femmes d'un âge donné entre 55 et 65 ans (données du recensement INSEE 1999) et $\Delta L(\text{âge})$ la différence d'incidence cumulée de cancer du sein à cet âge entre les femmes traitées et non traitées par THS, le nombre de cas attribuables au THS peut se calculer approximativement selon la formule suivante :

$$NA_2 = \Sigma \{ N(\text{âge}) \times p \times \Delta L(\text{âge}) \}$$
$$NA_{2 \text{ incidents}} = \Sigma \{ N(\text{âge}) \times p \times \Delta L_{\text{incidents}}(\text{âge}) \}$$

5.2.2. Les scénarii pour estimer le nombre de cas

Plusieurs scénarii publiés dans la littérature^{21,22} ont étudié les conséquences de l'arrêt du THS. Trois hypothèses assez classiques étaient faites: arrêt immédiat de l'effet, atténuation progressive de l'effet, persistance de l'effet. Dans le cas particulier du tissu mammaire, un arrêt brutal de l'effet du THS est a priori exclu, ou tout du moins dans une estimation de risque maximal, sans intérêt. L'idée que le niveau de sur-risque atteint reste acquis repose d'une part sur les modalités techniques d'obtention, et d'autre part sur ce qui est connu au niveau des mécanismes d'action des hormones au niveau du tissu mammaire. Si les estrogènes avec ou sans progestérone ont un effet promoteur de clones de cellules transformées, il est difficile d'envisager comment, passé un certain stade, ces clones régresseraient. Ils peuvent, tout au plus, voir leur croissance ralentie. Dès lors, à âge égal, une femme traitée par rapport à une femme non traitée garde un ou des clones à un état de croissance plus avancé. Rappelons que la définition d'un clone cancéreux est justement d'échapper aux régulations habituelles de la croissance. Cependant, certaines études épidémiologiques (dont la Million Women Study) ont suggéré que 5 ans après l'arrêt du THS, les niveaux de risque des femmes traitées étaient non significativement différents de ceux des femmes non traitées.

Premier scénario :

La prise de THS débute dès la survenue de la ménopause pour une durée de 5 ans. L'effet du THS est supposé repousser l'âge de la ménopause de la durée de la prise du THS.

Deuxième scénario :

La prise de THS est caractérisée par le délai avant le début de la prise de THS et la durée de traitement, qui sont supposés indépendants de l'âge de survenue de la ménopause.

Les distributions respectives des délais avant début de THS et de durées de prise sont ajustées selon des lois de Weibull (annexe 6) à partir des données de la cohorte E3N.

Troisième scénario :

La prise de THS est caractérisée par une dépendance entre l'âge de ménopause, le délai avant le traitement et la durée de celui-ci. Cette situation plus réaliste a été explorée en ajustant les paramètres à partir des données de la cohorte E3N.

²¹ Plu-Bureau G, Bureau D, Thalabard JC. Enjeux socio-économiques de la ménopause : bilan des études coûts-efficacité. Rev Prat. 1993; 20: 2665-70.

²² Bureau D, Plu-Bureau G, Thalabard JC. L'évaluation économique des traitements médicaux : méthodes et enjeux. Economie et Statistique. 1993; 266: 65-75.

5.3. Résultats

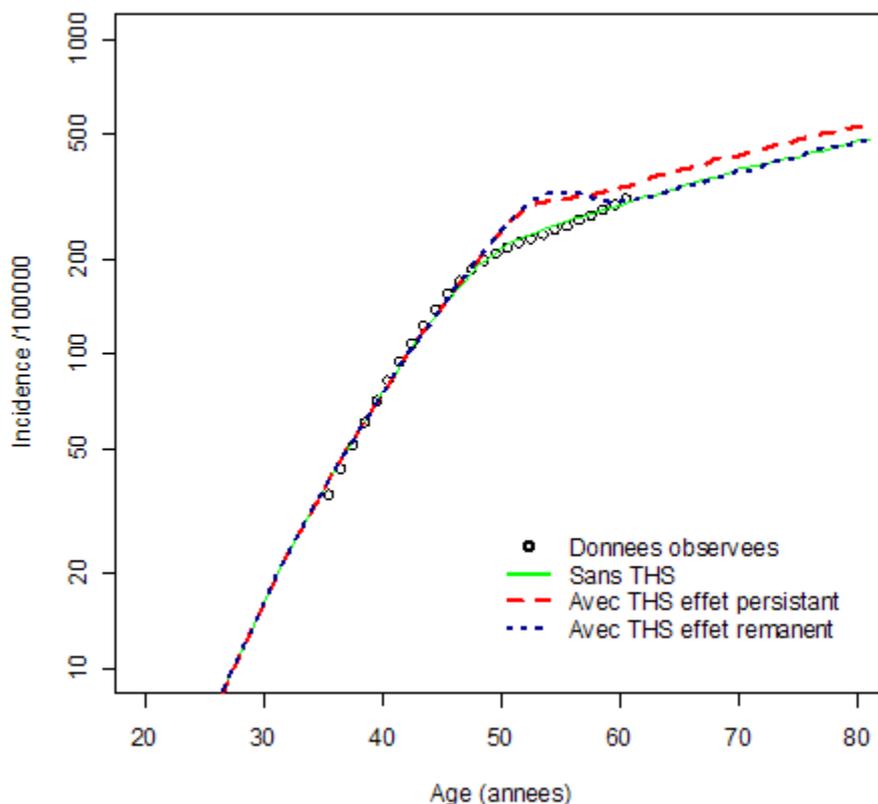
Les nombres cumulés NA_1 et NA_2 de cancers du sein ont été estimés sous l'hypothèse de persistance de l'effet à l'arrêt du traitement, et sous l'hypothèse d'atténuation progressive de l'effet durant les 5 ans après l'arrêt du THS.

Le nombre de cancers du sein incidents dans la tranche d'âges 55-65 ans sur 20 ans est de 100 000 pour la cohorte 1940, tandis que le nombre de cancers cumulés à la date de point 2000 chez les femmes de cette cohorte dont les âges s'échelonnaient de 55 à 65 ans cette année là est de 144 368.

Premier scénario :

Le nombre cumulé NA_1 de cancers du sein en excès à 65 ans est estimé à **4 350 cas (4,4%** du total des cancers du sein observés) sous l'hypothèse de persistance de l'effet à l'arrêt du traitement, tandis qu'il est de **3 120 cas (3,1%)** en cas d'atténuation progressive de l'effet durant les 5 ans après l'arrêt du THS.

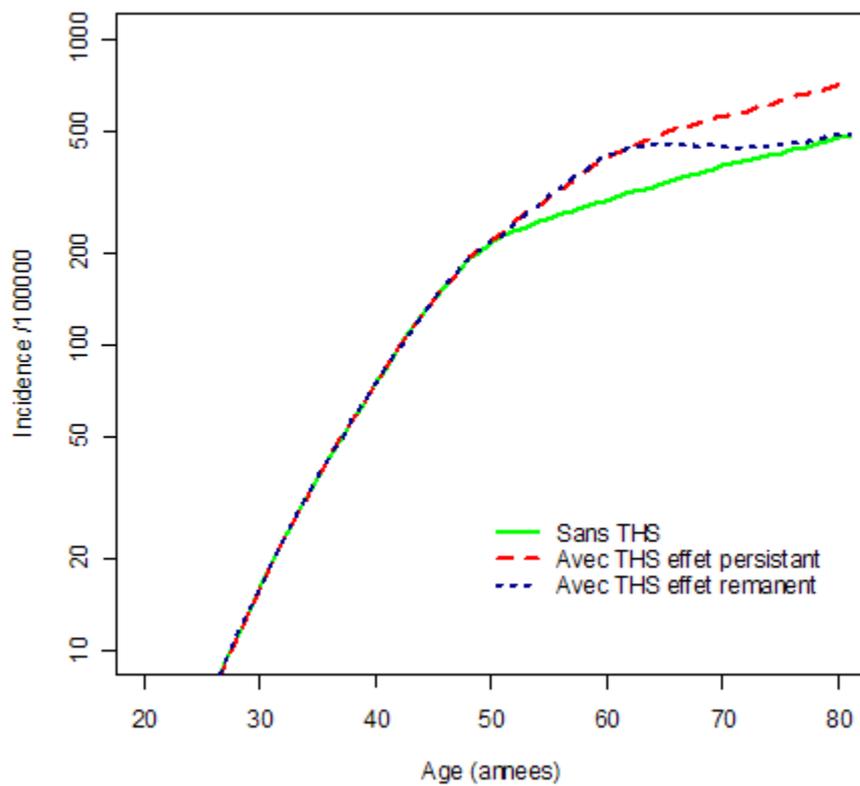
Le nombre cumulé NA_2 est respectivement de 3780 (2,6%) et 3700 (2,6%). Les nouveaux cas annuels diagnostiqués avant 65 ans sont estimés à 456 et 353 respectivement.



Deuxième scénario :

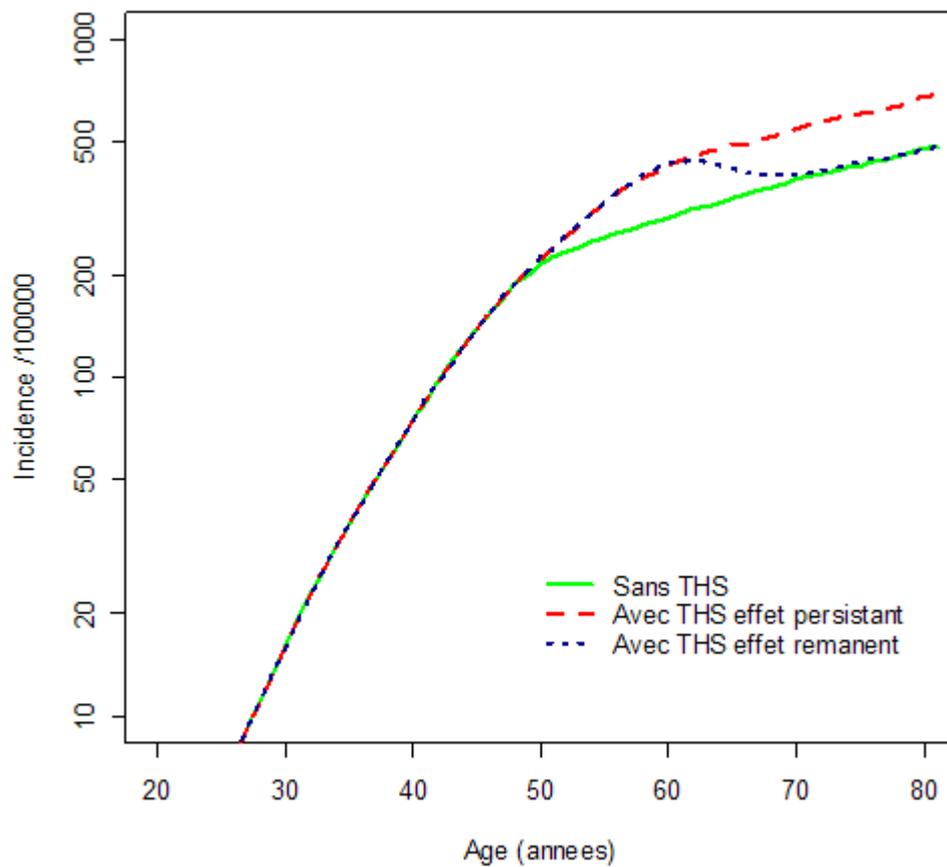
Les nombres estimés NA_1 de cancers du sein sont de **8 560 (8,1%)** et **7 780 (7,8%)**, respectivement en absence ou présence d'une atténuation de l'effet du THS à son arrêt, avec un délai de rémanence fixé à 5 ans.

Les nombres estimés correspondants NA_2 sont, respectivement, 4 840 (3,3%) et 4 850 (3,3%) Les nouveaux cas annuels diagnostiqués avant 65 ans sont estimés à 804 et 731 respectivement.



Troisième scénario :

Les nombres estimés NA_1 de cancers du sein sont de **7 320 (7,3%)** et **7 110 (7,1%)** respectivement en absence ou présence d'une atténuation de l'effet du THS à son arrêt, avec un délai de rémanence fixé à 5 ans. Les valeurs de NA_2 correspondantes sont, respectivement, de **3 750 (2,6%)** et **3 910 (2,6%)**. Les nouveaux cas annuels diagnostiqués avant 65 ans sont estimés à 681 et 661 respectivement.



5.4. Discussion

Ainsi, dans cette approche, en 2000, le nombre de cas annuels de cancers du sein diagnostiqués avant 65 ans attribuables au THS varie selon les scénarii entre 350 et 800 cas. Cette étendue est compatible avec les résultats estimés à partir des risques relatifs qui varient entre 650 et 1200.

L'intérêt de l'approche physiopathologique est de prendre plus finement en compte l'extrême variabilité des paramètres de la vie reproductive et des comportements au sein d'une population, sous réserve de disposer d'informations comme les paramètres de la distribution des premières règles, de l'âge de la ménopause, ainsi que des distributions des délais avant début du THS ainsi que de la durée de prise.

Une des difficultés est de repérer parmi les femmes ménopausées à un âge donné celles qui ne prendront jamais de THS, ce qui peut se traduire dans ce modèle par un délai avant début du THS très élevé. Ce délai peut être supérieur en l'occurrence ici à la limite fixée de 65 ans pour les estimations.

6. Evolution des prévalences d'utilisation du THS après 2002 et impact sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires

Les données de la cohorte E3N et de la base de données Thalès médecins généralistes (cf figures 1 et 2) montrent une baisse de l'utilisation du THS après les publications issues des études WHI et MWS.

Pour explorer cette évolution, deux indicateurs ont été retenus dans les données de la CANAM :

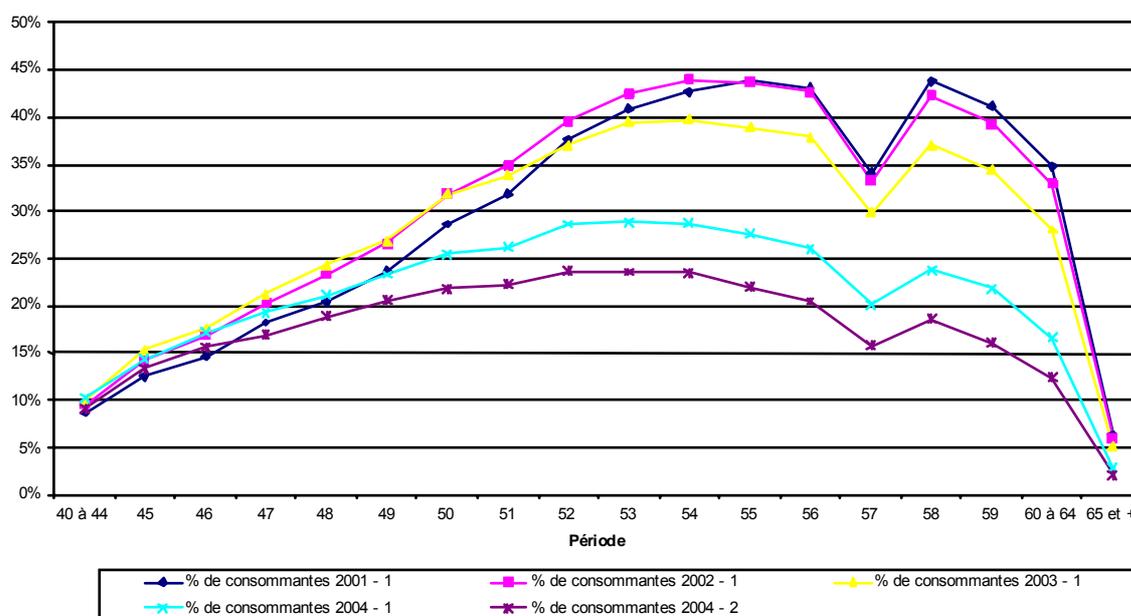
- le taux d'acheteuses par âge et par semestre de 2001 à 2004 (rappel : le taux d'acheteuses est défini comme le nombre de femmes remboursées pour au moins un traitement THS au cours d'un semestre rapporté au nombre total de femmes d'une tranche d'âge donnée recensées dans la base).
- l'évolution du nombre de boîtes remboursées par type de prescripteur (généraliste, gynécologue ou autre spécialiste).

6.1. Evolution du taux d'acheteuses

L'étude de cette évolution porte sur les premiers semestres des années 2001 à 2003 et sur les 2 semestres de l'année 2004.

Une baisse modeste du taux d'utilisatrices est observée en 2003 dans la tranche d'âge 54-60 ans. Celle-ci s'accroît fortement en 2004 entre 50 et 65 ans (Figure 6).

Figure 6 : Pourcentage de patientes consommatrices de THS, par période et par âge – Données CANAM

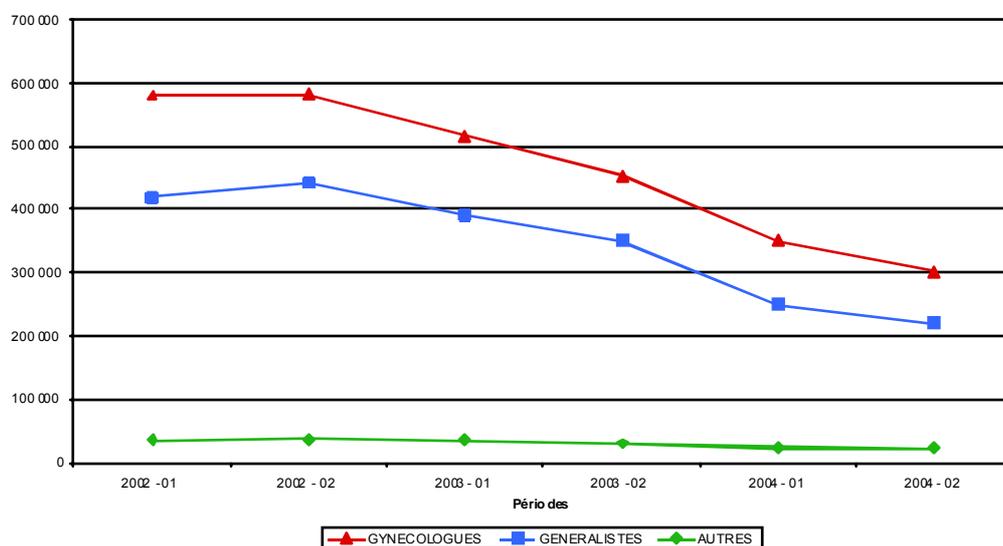


6.2. Evolution du nombre de boîtes remboursées par type de prescripteur

L'étude de cette évolution porte sur tous les semestres de 2002 à 2004.

L'analyse par type de prescripteur (Figure 7), montre une dynamique de la baisse différente selon le prescripteur, avec une baisse des remboursements de THS prescrits par les gynécologues à partir du premier semestre 2003, qui se poursuit en 2004. La baisse est moins accentuée en 2003 pour les remboursements de THS prescrits par les généralistes, puis elle est parallèle à celle observée pour les THS prescrits par les gynécologues en 2004. Au deuxième semestre 2004, la baisse continuait toujours pour les deux types de prescripteurs.

Figure 7 : Evolution par semestre et par type de prescripteurs du nombre de boîtes remboursées de THS – Données CANAM



6.3. Impact de l'évolution des prévalences d'utilisation du THS sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires

Le risque lié à l'utilisation du THS a été maximal autour de la période 2000-2002, période à laquelle a été conduite l'estimation ; il a diminué depuis.

Il a été montré ci-dessus que le taux d'utilisatrices était nettement moindre en 2004 qu'en 2000. Par contre, la modification de la durée d'utilisation des traitements n'est pas connue. Toutefois, il est très plausible que la durée d'utilisation est maintenant plus courte que celle que nous avons utilisée pour conduire les estimations de 2000 suite à la publication des nouvelles recommandations en 2003 et 2004.

Aussi, pour évaluer l'impact de ces modifications, les estimations de cas d'événements attribuables au THS ont été conduites avec les données d'utilisation CANAM 2004, soit en ne supposant aucune modification de la durée (hypothèse 1), soit en supposant une diminution de moitié (hypothèse 2).

Les valeurs centrales des estimations correspondantes sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Estimations de cas d'événements indésirables attribuables au THS en 2004 en fonction de 2 hypothèses

		Hypothèse 1			Hypothèse 2	
		CANAM 2002	CANAM 2004		CANAM 2004	
		Durée E3N	Durée E3N		Durée E3N divisée par 2	
			Nombre de cas d'événements indésirables attribuables au THS	Pourcentage de nombre de cas d'événements indésirables évités	Nombre de cas d'événements indésirables attribuables au THS	Pourcentage de nombre de cas d'événements indésirables évités
AVC	WHI	532	300	44%	300	44%
	WHI durée	646	363	44%	331	49%
IdM	WHI	201	108	46%	62	69%
	WHI durée	108	62	43%	92	15%
K sein	H1	1144	663	42%	567	50%
	H2	1191	691	42%	576	52%
	H3	838	476	43%	333	60%
	H4	887	504	43%	343	61%

Sous l'hypothèse que la durée d'utilisation n'est pas modifiée (hypothèse 1), la réduction du nombre de cas observés est d'environ 43%. Si on suppose que la durée d'utilisation a diminué de moitié (hypothèse 2), les résultats dépendent de la relation entre le risque et la durée d'utilisation. La réduction atteint environ 50 % sauf dans le cas de l'infarctus pour l'hypothèse 2 où la réduction n'est plus que de 15%. Ceci s'explique par la proportion de femmes exposées pour moins d'un an plus élevée dans chaque tranche d'âge.

Ainsi les recommandations publiées en 2003 et 2004 et leur médiatisation ont été associées à une baisse d'au moins 40 % des événements attribuables, voire 50 % pour certains d'entre eux.

7. Réflexion sur les études nécessaires

Compte-tenu du bilan des données disponibles, le groupe a considéré que les points suivants méritaient la mise à disposition de données complémentaires :

- Balance bénéfice-risque du THS chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur d'une part et chez les femmes à risque d'ostéoporose d'autre part.

Il est nécessaire d'obtenir des données complémentaires sur le risque cardiovasculaire et sur le risque thrombo-embolique, en particulier pour les combinaisons utilisant la voie transdermique et pour la tibolone, ainsi que des données complémentaires sur le risque de cancer du sein, des ovaires et du côlon, en particulier pour les combinaisons comprenant de la progestérone micronisée, et notamment pour des durées supérieures à 4 ans d'exposition.

- Balance bénéfice-risque des alternatives proposées dans le traitement des bouffées de chaleur, notamment des phyto-estrogènes.

Il est primordial de bien évaluer le risque que ces solutions de remplacement, à l'heure actuelle peu ou mal évaluées, sont susceptibles de faire courir aux femmes exposées. Le récent rapport Afssa-Afssaps²³ sur la sécurité et les bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation ou les compléments alimentaires montre de façon détaillée l'absence d'évaluation rigoureuse de ces produits dans la prévention ou la prise en charge des troubles liés à la ménopause.

- Balance bénéfice-risque des expositions hormonales au cours de la périménopause et notamment exposition aux progestatifs.

En effet, les écarts observés entre les effets des traitements par estrogènes seuls versus estrogènes avec progestatifs amènent à s'interroger sur l'innocuité des progestatifs.

7.1. Faisabilité d'un essai randomisé

Compte tenu du nombre de sujets nécessaires (dans l'étude WHI les effectifs étaient de 16608 femmes avec utérus et 10739 sans utérus), on ne pourra comparer que 2 groupes de traitement.

Quels traitements ?

Les données épidémiologiques et physiopathologiques disponibles plaident pour le choix de la voie transdermique (potentiellement moindre risque de maladie thromboembolique veineuse, voire d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux) et de la progestérone micronisée (potentiellement moindre risque de cancer du sein au moins pour moins de 5 ans d'utilisation) comme traitements à étudier.

Quel critère de jugement ?

En l'état actuel des connaissances sur les risques liés à l'utilisation d'un THS, il n'est pas éthique de conduire un essai avec tirage au sort avec comme seul objectif d'évaluer la sécurité d'emploi des THS. Qui accepterait d'être tirée au sort pour montrer qu'un traitement n'est pas délétère ?

Quelle population ? Quel comparateur ?

De la même façon, il paraît difficile de choisir la population d'étude et le comparateur. Pour des femmes ayant des troubles du climatère, il paraît peu éthique de faire un essai versus placebo et impossible de maintenir l'aveugle. Pour les femmes sans troubles du climatère, les femmes à risque

²³ Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. Afssa/Afssaps, mars 2005

d'ostéoporose pourraient être choisies et le comparateur pourrait être un traitement à visée préventive de l'ostéoporose. Toutefois, les recommandations de l'Afssaps²⁴ relatives à la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique indiquent que les THS ne sont plus indiqués en première intention dans le seul but de prévenir l'ostéoporose, sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements. Le problème de la question posée resurgit : essai d'efficacité ou de tolérance ?

Des arguments physiopathologiques plaident pour l'intérêt que pourrait avoir le THS dans la prévention cardiovasculaire s'il est initié rapidement après la ménopause (entre 50 et 60 ans). Mais alors la population d'étude femmes à risque d'ostéoporose est peu compatible avec cet objectif car le risque de fracture augmente surtout après 70 ans. De plus une population de femmes de 50 à 60 ans rendrait nécessaire un essai de bien plus grande taille que WHI, car le risque cardiovasculaire chez les femmes est faible à ces âges.

Lieu de l'étude ?

Dans ces conditions, une étude française est probablement impossible et il faudrait envisager une étude européenne. Une difficulté sera de convaincre tous les pays du choix des produits à tester car la progestérone micronisée n'est utilisée que dans quelques pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, Italie) et en Suisse.

Quelle durée ? Quel coût ?

Un tel essai devrait durer au moins 10 ans et aucun centre de gestion et d'analyse n'a cette durée de vie en France. En effet, les laboratoires sont évalués tous les 4 ans, les structures INSERM ont une durée de vie de 8 ans au maximum ou encore aucune Agence ne conduit des essais chez l'homme à ce jour. Enfin, il faudrait disposer d'un budget considérable pour au moins 12 ans, et là aussi un financement public français paraît difficilement mobilisable pour une telle durée.

Au total, le groupe pense qu'un essai randomisé pose des problèmes de conception et de logistique qui rendent sa réalisation plus qu'incertaine.

7.2. Faisabilité d'une étude à partir de cohortes existantes

Cette solution semble la meilleure pour répondre aux questions qui restent posées sur les risques liés au THS. Cependant, cette méthode pose le problème des sources de données à disposition, et particulièrement des données d'exposition. En effet, ces données doivent avoir été recueillies prospectivement et être déjà disponibles sur une période suffisamment longue car il ne faut pas avoir à les récupérer rétrospectivement en raison du fort biais de notoriété entourant désormais les 'risques' du THS. De plus, reste le problème du nombre de femmes à inclure dans les groupes "exposées" et "non exposées", le nombre d'événements attendus étant réduit.

Les sources de données disponibles en France et en Europe dont le groupe a eu connaissance ont été discutées.

7.2.1. Sources de données françaises

Cohorte E3N

E3N est la seule cohorte française induisant un nombre de femmes suffisamment important permettant d'obtenir la puissance nécessaire pour déceler un excès de risque d'événements peu fréquents.

Concernant le cancer du sein, les données publiées, fondées sur les expositions recueillies entre 1990 et 1997, n'apportent des informations précises que pour les durées d'exposition inférieures ou

²⁴ Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique – Recommandations : Afssaps, actualisation octobre 2004

égales à 4 ans. Les analyses ultérieures au cours des prochaines années permettront d'éclairer les risques des durée d'exposition plus longue et les risques et/ou bénéfiques éventuels vis-à-vis des autres cancers.

Une analyse relative au risque cardiovasculaire (infarctus et accidents vasculaires) est en cours avec un financement de la DGS, de l'Afssaps et de la MGEN. Les résultats devraient être disponibles à la fin de l'année 2006. De plus, E3N est en mesure d'étudier les risques d'autres pathologies liées à l'utilisation du THS (risque de cancers autres que le cancer du sein et risque de déficit cognitif notamment). E3N dispose également de données sur l'utilisation de progestatifs en pré-ménopause et de phytoestrogènes.

Dans ce contexte, il est donc important d'assurer le soutien institutionnel et financier de l'équipe qui est en charge de l'étude E3N

CETAF

Quinze des 90 centres de santé du CETAF recueillent systématiquement les traitements prescrits depuis 10 ans. Pour le recueil des événements, un retour au médecin traitant serait possible.

Une évaluation de la faisabilité et de la puissance d'une étude dans un tel contexte devrait être conduite.

7.2.2. Sources de données européennes

Concernant les cohortes associées au projet EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), une réflexion pour étudier les liens entre THS et cancer du sein est engagée par le centre italien de Milan. Les données de cancers sont facilement accessibles (registres) mais les traitements doivent être codés.

Il serait particulièrement important que le travail puisse être conduit notamment dans les pays où sont commercialisés des traitements à base de progestérone micronisée (Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Suisse, ...). La France doit favoriser le financement d'une telle étude.

7.3. *Faisabilité d'une étude à partir d'une nouvelle cohorte*

Tous les experts du groupe ont estimé que les résultats concernant les risques du THS issus de l'étude d'une cohorte prospective nouvellement créée, seraient biaisés par les informations récemment diffusées (biais de notoriété), et que les pratiques enregistrées seraient très différentes des pratiques de ces dernières années, ce qui ne permettrait pas de répondre aux questions encore en suspens.

En revanche, tout en continuant à suivre l'utilisation du THS et des autres sources d'imprégnation hormonale artificielles (contraception, fécondation in vitro, ...), la mise en place d'une étude selon le modèle de la « Million Women Study » devrait être envisagée, en particulier dans les départements disposant d'un registre des cancers (12 départements pourraient couvrir 1 million de femmes). Il serait également nécessaire d'explorer l'impact des produits de remplacement du THS (phyto-estrogènes, véralipride...) et des progestatifs qui sont fréquemment prescrits en périménopause.

Les données d'exposition seraient recueillies par questionnaire chez les femmes invitées à participer au dépistage mammographique du cancer du sein. L'avantage est double : la population est ciblée et les radiologues sont sensibilisés au problème.

Un partenariat avec les caisses d'assurance maladie pour le recueil prospectif (et pas seulement antérieur au dépistage) des traitements médicamenteux serait nécessaire.

Le groupe insiste pour qu'une réflexion approfondie soit menée pour élaborer un protocole et identifier les financements possibles pour la réalisation d'un tel projet.

7.4. Autres propositions

Le groupe a évoqué l'idée de la réalisation d'une étude de type « Women's Health Initiative » à la française. Les femmes prendraient l'initiative de commanditer, en coopération avec les scientifiques et sur fonds publics (ce qui aurait l'avantage de passer outre les lobbies des spécialités médicales et des laboratoires), des études les concernant. Ces études ne seraient ainsi pas limitées au seul THS mais cibleraient les différents problèmes de santé liés au vieillissement chez la femme.

8. Conclusion - résumé

1) Les sources de données étudiées ont permis de dresser un bilan de l'utilisation du THS en France en termes de fréquence d'utilisation en fonction de l'âge des femmes, de l'âge à l'initiation du traitement, de la durée d'utilisation et de la nature du THS utilisé.

Au pic de l'utilisation (années 2000-2002), les données ESPS-EPAS (données 2000-2002) et CANAM (données 2002) sont les sources de données les plus représentatives de la population des femmes françaises.

- a) Les taux d'utilisation du THS varient selon les tranches d'âge considérées. Il faut toujours préciser la tranche d'âge que l'on considère quand on énonce un taux d'utilisatrices, car le taux varie beaucoup selon la tranche retenue. Ainsi, chez les femmes de 40 à 65 ans, le taux d'utilisation était de 20,5 % selon la source ESPS-EPAS 2000-2002 (1 850 000 utilisatrices) et de 26,7 % selon la source CANAM 2002 (2 415 000 utilisatrices).
- b) Selon les données de la source ESPS-EPAS 2000-2002, un traitement par estrogène seul était prescrit chez 17,1 % des utilisatrices, un estrogène associé à la progestérone micronisée chez 24,5 % des utilisatrices, un estrogène associé à l'un des autres progestatifs chez 58,4 % des utilisatrices. La forme orale était prescrite chez 34,4 % des utilisatrices et les formes transdermiques chez 65,6 %.
- c) L'âge au début du THS est différent selon les sources qui disposent de cette information, sachant qu'aucune de ces sources n'est représentative de la population des femmes françaises : l'âge médian de début du traitement est de 52,5 ans dans la cohorte E3N et de 54 ans dans l'étude 3 CITES ; l'âge moyen de début du traitement est de 56,8 ans dans l'observatoire THALES.
- d) La durée d'utilisation retenue est celle de la cohorte E3N car c'est la source qui dispose du plus long suivi : la durée médiane est de 8,3 ans pour les femmes qui commencent avant 50 ans et de 5,4 ans pour les femmes qui commencent après 50 ans.

2) Les études principales sur lesquelles reposent les risques retenus sont les deux parties de l'étude WHI (estrogènes seuls ou associés à un progestatif) pour les trois risques étudiés, à savoir cancer du sein, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral. Pour le risque de cancer du sein, les études MWS, E3N et la méta-analyse d'Oxford ont aussi été utilisées. Enfin, pour les accidents vasculaires cérébraux, la méta-analyse de Bath a également été prise en compte.

3) En fonction de l'âge au début du THS et de la durée d'utilisation du THS, les proportions d'utilisatrices de chaque tranche d'âge ayant moins de 1 an, de 1 à 5 ans et plus de 5 ans d'utilisation ont été estimées. Ces données combinées aux estimations des risques évalués dans la littérature ont permis d'évaluer le nombre de nouveaux cas de cancers du sein, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux attribuables à l'utilisation du THS par tranche d'âge, une année donnée au pic de son utilisation (années 2000-2002). A l'arrêt du THS, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'évolution du sur-risque.

4) Il est important de souligner que les estimations du nombre de cas attribuables qui ont été conduites reposent sur une évaluation populationnelle. Le nombre de cas chez les femmes exposées à un THS comprend les cas attribuables au THS et d'autres cas non attribuables. Ainsi, il est impossible au niveau individuel de savoir si le THS est ou non la cause de l'événement considéré.

5) La modélisation qui a été conduite sur la base du risque relatif permet d'estimer une année donnée au pic de l'utilisation du THS (années 2000-2002), le nombre de cas de cancers du sein, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux attribuables au THS.

- a) Sur une année, le nombre de cancers du sein attribuables au THS est estimé entre 650 et 1200 cas sur environ 22 000 survenant chez les femmes de 40 à 65 ans (représentant entre 3 % et 6 % des cas). En termes d'incidence, cela correspond à des valeurs comprises entre 35 et 55 cas attribuables au THS pour 100 000 utilisatrices.
- b) Sur une année, le nombre d'infarctus du myocarde attribuables au THS est estimé entre 60 et 200 cas sur environ 3500 survenant chez les femmes de 40 à 65 ans (représentant entre 2 % et 6 % des cas). En termes d'incidence chez les utilisatrices, cela correspond à des valeurs comprises entre 3,5 et 9 cas attribuables au THS pour 100 000 utilisatrices.
- c) Sur une année, le nombre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques attribuables au THS est estimé entre 300 et 650 cas sur environ 5000 survenant chez les femmes de 40 à 65 ans (représentant entre 6,5 % et 13,5 % des cas). En termes d'incidence chez les utilisatrices, cela correspond à des valeurs comprises entre 16 et 29 cas attribuables au THS pour 100 000 utilisatrices.

6) Il n'existe aucune durée d'utilisation du THS qui met à l'abri des 3 risques étudiés. En effet :

- pour le cancer du sein, les cas attribuables au THS apparaissent majoritairement après un an d'utilisation.
- pour l'infarctus du myocarde, les cas attribuables au THS apparaissent majoritairement entre 0 et 5 ans d'utilisation.
- pour l'accident vasculaire cérébral ischémique, les cas attribuables au THS apparaissent majoritairement entre 1 et 5 ans d'utilisation.

7) La modélisation physiopathologique du cancer du sein présente l'attrait d'une approche reposant sur un « modèle physiopathologique » intégrant explicitement des facteurs individuels de risque de cancer du sein, en particulier l'âge des premières règles et l'âge de la ménopause.

8) Selon le modèle physiopathologique, le nombre de cas de cancers du sein attribuables au THS diagnostiqués avant 65 ans en 2000 varie selon les scénarii entre 350 et 800 cas. Cette étendue est compatible avec les résultats estimés à partir des risques relatifs.

9) Les recommandations publiées en 2003 et 2004 et leur médiatisation ont été associées à une baisse d'au moins 40 % des événements attribuables, voire 50 % pour certains d'entre eux. Il appartient aux autorités en charge de la santé d'évaluer si cette réduction est suffisante ou si d'autres interventions sont nécessaires. Il sera aussi nécessaire de vérifier que la durée d'utilisation a diminué et correspond bien aux nouvelles recommandations d'administrer un THS à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible.

10) Les points suivants méritent la mise à disposition de données complémentaires :

- a) Balance bénéfice-risque du THS chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur d'une part et chez les femmes à risque d'ostéoporose d'autre part, et évolution du risque après l'arrêt du traitement.
- b) Balance bénéfice-risque des alternatives proposées dans le traitement des bouffées de chaleur, notamment des phyto-estrogènes comme cela a aussi été souligné dans le rapport Afssa/Afssaps de mars 2005.
- c) Balance bénéfice-risque des expositions hormonales au cours de la périménopause et notamment l'exposition à un progestatif.

11) Le groupe a considéré qu'un essai randomisé poserait des problèmes de conception et de logistique rendant sa réalisation plus qu'incertaine. La réponse aux questions qui restent posées passe par :

- a) La poursuite du soutien institutionnel à l'équipe en charge de l'étude E3N pour les points 10 a et 10 c.
- b) L'exploration de la faisabilité d'une étude multi-cohortes européenne notamment dans les pays utilisant la progestérone micronisée.
- c) La mise en place d'une nouvelle cohorte chez des femmes récemment ménopausées pour les points 10 a et 10 b dans les départements disposant d'un registre des cancers. Cette cohorte d'une taille comparable à celle de la 'Million Women Study' permettrait de documenter l'utilisation actuelle du THS, de ses alternatives, et des traitements de l'ostéoporose, ainsi que d'évaluer leurs risques éventuels.

Remerciements

Nous remercions **P. Ducimetière** (Villejuif), **P. Amouyel** (Lille), **D. Arveiler** (Strasbourg) et **J. Ferrières** (Toulouse) de nous avoir fourni les données d'incidence d'infarctus du myocarde des registres Monica-France, **M. Giroud** (Dijon) pour les données d'incidence des accidents vasculaires cérébraux du registre de Dijon, et le **réseau français des registres de cancer** Francim pour les données d'incidence des cancers du sein.

9. Annexes

- *composition du groupe de travail*
- *décision de nomination du groupe de travail*
- *cahier des charges*
- *tableau résumé des bases de données : prévalences d'utilisation du THS*
- *tableau résumé des cohortes : prévalences d'utilisation du THS*
- *compléments méthodologiques relatifs au modèle physiopathologique du cancer du sein*

Annexe 1 : Composition du groupe de travail

Groupe de travail présidé par :

Madame Dominique COSTAGLIOLA, INSERM U 720, Paris

Secrétariat scientifique réalisé par :

Madame Anne CASTOT

Madame Alice ROULEAU-QUENETTE

Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur le médicament, AFSSAPS

Experts du groupe de travail :

Madame Rosemary ANCELLE-PARK, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice

Madame Claudine BERR, INSERM E 361, Montpellier

Madame Claudine BLUM-BOISGARD, CANAM, Saint-Denis

Madame Françoise CLAVEL-CHAPELON, INSERM U 351, Villejuif

Monsieur Jean-Pierre CONVERS, CETAF, Saint-Etienne

Monsieur Jean DELIGNE, CANAM, Lille

Madame Annie FOURRIER-REGLAT, Département de pharmacologie, Université Victor Segalen, Bordeaux

Madame Virginie RINGA, INSERM U 149, Villejuif

Madame Catherine SERMET, IRDES, Paris

Monsieur Jean-Christophe THALABARD, Service de médecine de la reproduction, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Ont également participé au rapport :

Madame Kim BOUILLON, Département de la Coordination des Vigilances, de la Gestion des Risques et de l'Information Scientifique, AFSSAPS

Madame Muriel DAHAN, Bureau du médicament SD3, Direction générale de la santé

Monsieur Nicolas DUPORT, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice

Madame Sophie FEGUEUX, Bureau du médicament SD3, Direction générale de la santé

Monsieur Jonathan PENTEL, Département de la Coordination des Vigilances, de la Gestion des Risques et de l'Information Scientifique, AFSSAPS

Madame Delphine SARAGOUSSI, Département de la Coordination des Vigilances, de la Gestion des Risques et de l'Information Scientifique, AFSSAPS

Madame Marie-Laure VEYRIES, Département de l'évaluation thérapeutique, AFSSAPS

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 3 août 2004

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GENERAUX

MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Décision du 13 juillet 2004 portant création du groupe de travail sur les études relatives aux traitements hormonaux substitutifs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

NOR: SANM0422609 S

Par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 13 juillet 2004 :

I. – Il est créé auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé un groupe de travail sur les études relatives aux traitements hormonaux substitutifs chargé :

- a) D'étudier l'impact et les modalités d'utilisation des traitements hormonaux substitutifs et d'estimer le risque, depuis le début de leur utilisation, notamment en terme d'induction du cancer du sein et d'événement cardio-vasculaire ;
- b) De proposer les études à mener pour répondre aux questions qui demeurent ouvertes tant en matière de décision thérapeutique individuelle que d'évaluation de l'impact pour la santé publique, prenant notamment en compte l'âge du début du traitement, la durée et les types de produits utilisés.

II. – Les travaux du groupe de travail sont confidentiels.

III. – Les membres du groupe de travail ne peuvent prendre part aux travaux du groupe s'ils ont un lien direct ou indirect avec le dossier examiné.

IV. – Les fonctions de membre du groupe de travail ouvrent droit aux indemnités pour frais de déplacement et de séjour dans les conditions prévues par le décret n° 90-437 du 28 mai 1990, modifié par le décret n° 2000-928 du 20 septembre 2000, fixant les conditions et les modalités de règlement des frais occasionnés par les déplacements des personnels civils sur le territoire métropolitain de la France lorsqu'ils sont à la charge des budgets de l'Etat, des établissements publics nationaux à caractère administratif et de certains organismes subventionnés.

Annexe 3 : Cahier des charges

Objectifs du groupe de travail :

- Faire l'inventaire des sources de données actuellement disponibles sur l'utilisation du THS en France
- Décrire les caractéristiques de l'utilisation du THS en France à partir de ces différentes sources
- Etudier l'impact et estimer le risque en termes d'induction du cancer du sein et d'évènements cardiovasculaires

La description de l'utilisation du THS en France portera essentiellement sur :

- Le nombre de femmes ménopausées (ou non, ou supposées l'être) traitées par THS
- Les caractéristiques des traitements : type de THS utilisés, type de prescripteurs, durée des traitements, posologies utilisées, indications, relais en cas d'arrêt, traitement utilisé en relais
- Les motifs d'arrêts (pathologies potentiellement en cause, ex. : cancer, thrombose, ...)
- L'existence de variations des caractéristiques au cours du temps (nombre de femmes, âge, durée, type de THS utilisé, etc), (définir des périodes, par exemple par tranches de 5 ans), en séparant avant 2002 et après
- Les caractéristiques socio-démographiques et médicales des femmes traitées et non traitées

Méthode : Les données seront issues de plusieurs sources

Pour les cohortes, on peut considérer les données disponibles à l'induction puis celles disponibles au cours du suivi.

Pour les bases de données, le même schéma d'analyse est possible si on peut reconstituer des cohortes (c'est sans doute le cas de THALES et IMS) mais ce n'est sans doute pas le cas du CREDES, ni de la CANAM ou de la CNAM-TS pour lesquelles on pourra sans doute prévoir des analyses transversales répétées (même schéma que pour l'analyse des cohortes à l'induction), l'intérêt étant de montrer les possibles variations des caractéristiques d'utilisation au cours du temps.

Plan d'analyse :

- La première étape consistera pour chaque source de données en l'établissement d'une fiche de renseignements type
- La seconde sera de présenter les résultats sur l'utilisation du THS pour chaque source
- La troisième sera de faire une synthèse des données disponibles et de les extrapoler à la population française
- La quatrième de calculer l'impact éventuel en termes de K du sein, de maladies CV

Les propositions suivantes sont relatives aux deux premières étapes.

Etape 1 : Etablissement d'une fiche signalétique pour chaque source

Cette proposition sera évidemment adaptée en fonction de vos commentaires et de son utilisation.

Nom de la source
Nom du ou des responsables
Origine géographique
Objectif(s) de l'étude et/ou la base de données
Pour les cohortes Type de cohorte (fixe ou dynamique) Mode de recrutement (volontariat, tirage au sort) Date de début du recrutement Durée de suivi Mode de suivi Nombre de sujets éligibles Nombre de sujets inclus
Pour les bases de données Antériorité du recueil Nombre de femmes incluses
Données socio-démographiques Age Répartition par catégories d'âge * (en utilisant si possible les catégories suivantes) : [40-45[, [45-46[, [46-47[, [47-48[, [48-49[, [49-50[, [50-51[, [51-52[, [52-53[, [53-54[, [54-55[, [55-56[, [56-57[, [57-58[, [58-59[, [59-60[, [60-65[, ≥65 Niveau d'études CSP (catégorie socio-professionnelle) Lieu de résidence Etc..
Mode de recueil des données de consommation médicamenteuse Déclaratif Validation (ordonnance, emballages) Données de remboursement Autres

* on demande des catégories d'âge très fines entre 45 et 60 ans en raison de la variation importante de l'incidence du cancer du sein par année

Données sur le THS

Age de la ménopause

Définition de la ménopause utilisée dans l'étude (problème des THS entrepris en période de pré-ménopause)

- Ménopause naturelle :
 - sans antécédent d'hystérectomie
 - avec antécédent d'hystérectomie
- Ménopause chirurgicale :
 - hystérectomie + ovariectomie
 - ovariectomie seule
- Ménopause artificielle (chimiothérapie, radiothérapie, ...)

Nom de spécialité

Posologie

Indication

Age de début de traitement

Ancienneté des traitements

Tt actuel/passé

Traitement en cas de relais

Type de traitement :

Estrogène seul :

- voie orale
- voie transdermique
- voie nasale

Estrogène + Progestatif naturel :

- Association libre (Progestatif par voie orale)
 - voie orale (Estrogène)
 - voie transdermique (Estrogène)
 - voie nasale (Estrogène)

(Pas d'association fixe pour cette catégorie)

Estrogène + Progestatif non naturel :

- Association libre (Progestatif par voie orale)
 - voie orale (Estrogène)
 - voie transdermique (Estrogène)
 - voie nasale (Estrogène)
- Association fixe :
 - voie orale
 - voie transdermique

Tibolone : **attention !** l'analyser à part ; elle n'est pas comprise dans les THS

Schémas d'administration des traitements :

Schéma d'administration discontinu :

- séquentiel
- combiné

Schéma d'administration continu :

- séquentiel
- combiné

Etape 2 : Description de l'utilisation du THS

► Etape 2.1 : analyse descriptive

La description sera effectuée pour chaque source en fonction des données disponibles. L'ensemble des données sera ensuite synthétisé.

1. Caractéristiques socio-démographiques et autres facteurs associés aux maladies cardiovasculaires et aux cancers, des utilisatrices et des non utilisatrices

(le moment considéré sera choisi en fonction de chaque source, si possible on pourrait faire cette comparaison avant et après 2002 si l'information est disponible, en ne prenant par exemple qu'une année sur deux : 1997-1999-2001-2003)

Caractéristiques	Utilisatrices	Non utilisatrices
Age		
Catégories d'âge (Différentes tranches selon les sources, utiliser si possible les catégories prédéfinies)		
Niveau d'études (diplôme ou année d'étude ou niveau)		
Catégorie socioprofessionnelle (INSEE)		
Région géographique résidence (la plus longue ? actuelle ?)		
Antécédents médicaux ou co-morbidités		
➤ Cardiovasculaires : HTA Diabète Dyslipidémie CHD (pathologies cardiaques ischémiques) AVC thrombose veineuse périphérique profonde embolie pulmonaire		
➤ Cancers : sein endomètre colo-rectal autre		
Médicaments en cours		
Antidépresseurs		

2. Prévalence de l'utilisation du TH au cours du temps (calcul annuel depuis le début des cohortes ou le plus loin que l'on puisse remonter pour les bases de données)

La prévalence est le nombre de femmes déclarant ou ayant eu une prescription ou un remboursement de THS à un moment donné (utilisatrices actuelles) rapporté aux nombre de femmes de la cohorte (ménopausées si on a l'information, ou dans différentes tranches d'âge avant et après 40 ans).

Attention :

- on entend par THS : au moins un estrogène +/- un progestatif (la tibolone et les progestatifs seuls sont exclus)
- on entend par TH : un traitement hormonal tels que défini ci-dessus ou un progestatif utilisé seul en période de pré-ménopause

Nom de la source	Année 1	Année 2	Année 3	Année n
Femmes < 40 ans				
Femmes ≥ 40 ans ménopausées	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Femmes ≥ 40 ans	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Femmes préménopausées	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Prévalence THS/ femmes ménopausées	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Prév. Progestatif Seul/ femmes préménopausées	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Prévalence selon les catégories d'âge				
Prévalence selon les types de TH	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Prévalence selon les types de TH par catég. d'âge				
Prévalence selon le schémas d'administration	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Durée selon les types de TH				

3. Caractéristiques annuelles de l'utilisation (pour différentes années ou pour les périodes avant et après 2002)

Préciser toujours l'année de recueil, le nom de la source.

Utiliser comme dénominateur, le nombre de femmes traitées (si disponible et si pertinent faire la différence selon l'âge et/ou le type de ménopause).

Caractéristiques de l'utilisation ²⁵	n (%)
Prescripteur	n (%)
Gynécologue	n (%)
Généraliste	n (%)
Durée de traitement (moyenne, ET) ²⁶	n (%)
[1 et 12 mois[n (%)
[1 et 2 ans[n (%)
[2 et 3 ans[n (%)
[3 et 4 ans[n (%)
[4 et 5 ans[n (%)
Arrêt :	
Oui	
Non	
Arrêt :	
la date d'arrêt correspond à l'échéance de la dernière ordonnance	
En cas d'arrêt, apparition d'un des événements suivants à +/- 6 mois de la date d'arrêt :	
➤ Événement cardio-vasculaire : infarctus du myocarde accident vasculaire cérébral	n (%)
➤ Événement Thrombotique : thrombose veineuse périphérique profonde embolie pulmonaire	n (%)
➤ Cancer : sein endomètre autre	n (%)
En cas d'arrêt, relais dans les + 6 mois de la date d'arrêt par : (condition : prescription non présente à - 12 mois de la date d'arrêt)	
Tibolone	n (%)
Biphosphonate	n (%)
Serm	n (%)
Antidépresseur	n (%)

25 le même tableau peut être complété selon le type de THS utilisé

26 Période pendant laquelle est retrouvé au minimum 2 prescriptions ou remboursements dans la même année (attention aux spécialités non remboursées telles que l'Aerodiol ou Livial)

► **Etape 2.2 : analyse dynamique**

Description des données sur l'utilisation au cours du suivi (pour les cohortes)

Prévoir de décrire le suivi (perdus de vue, etc)

Cohorte X	
Incidence du THS cumulée	
Incidence du THS selon l'âge à l'inclusion	
Incidence du THS selon différentes caractéristiques sociodémographiques	
Incidence du THS selon le type de THS	

Remarque générale

Prévoir de décrire pour chaque source les procédures de validation des données.

ANNEXE 1 : SPECIALITES THS

I. ESTROGENES SEULS (toutes les spécialités contiennent de l'estradiol sauf PREMARIN ECE)

Voie d'administration			
Orale	Transdermique		Nasale
Comprimés	Patchs	Gels	Solution
ESTREVA	CLIMARA 50 µg/24 h	DELIDOSE 0,5 mg/0,5 g - 1 mg/1 g	AERODIOL
ESTROFEM 1 mg	DERMESTRIL 25 - 50 - 100µg/24 h	ESTREVA 0,1 %	
ESTROFEM 2 mg	DERMESTRIL SEPTEM 25 - 50 - 75 µg/24 h	OESTRODOSE 0,06 %	
OROMONE 1 mg	ESTRADERM TTS 25 µg/24 h	OESTROGEL 0,06 %	
OROMONE 2 mg	ESTRADERM TTS 50 et 100 µg/24 h		
PREMARIN 0,625 et 1,25 mg	ESTRADIOL G-GAM 37,5 - 50 - 75 - 100 µg/24 h		
PROGYNOVA 1 mg	ESTRAPATCH 40 - 60 - 80 µg/24 h		
PROGYNOVA 2 mg	EVAFILM 50 - 100 µg/24 h		
PROVAMES 1 mg	FEMSEPT 50 - 75 - 100 µg/24 h		
PROVAMES 2 mg	MENOREST 25 - 37,5 - 50 - 75 - 100µg/24 h		
	OESCLIM 25 - 37,5 - 50 - 75 µg/24 h		
	SYSTEN 50 µg/24 h		
	THAIS 25 - 50 - 100 µg/24 h		
	THAISSEPT 25 - 50 - 75 µg/24		

II. PROGESTATIFS SEULS INDIQUES EN ASSOCIATION A UN ESTROGENE

Voie Orale	
Progestatif naturel	Progestatif non naturel
ESTIMA 100 et 200 mg	COLPRONE 5 mg
EVAPAUSE 100 mg	DUPHASTON 10 mg
PROGESTERONE BIOGARAN 100 et 200 mg	GESTORAL 10 mg
UTROGESTAN 100 et 200 mg	LUTENYL 5 mg
	LUTERAN 2 - 5 - 10 mg
	NORLUTEN 5 mg
	SURGESTONE 0,125 - 0,250 - 0,500 mg

III. ASSOCIATIONS ESTROGENES/PROGESTATIFS FIXES (toujours estradiol/progestatif synthétique)

	Cycliques	Continu séquentiel	Combiné continu
Voie orale	CLIMENE 2mg/1mg DIVINA 2mg/10mg NAEMIS	AVADENE 1mg/0,025mg et 2mg/0,05mg CLIMASTON 1mg/10mg et 2mg/10 mg SUCCESSIA 1mg/0,025mg et 2mg/0,05mg TRISEQUENS	ACTIVEVLE 1mg/0,5mg CLIMASTON 1mg/5mg CLIMODIENE 2mg/2mg DUOVA 1mg/2,5mg - 1mg/5mg - 2mg/5mg KLIOGEST 2mg/1mg
Voie transdermique		FEMSEPT COMBI 50µg/10µg/24 h	ESTALIS 50µg/250µg/24 h

ANNEXE 2 : SCHEMAS D'ADMINISTRATION

TRAITEMENTS DISCONTINUS

> Traitement discontinu séquentiel :

Jour du mois	<i>J1</i>	<i>J14</i>	<i>J25</i>	<i>J30</i>
Estrogène	-----			
Progestatif		-----		

> Traitement discontinu combiné :

Jour du mois	<i>J1</i>	<i>J14</i>	<i>J25</i>	<i>J30</i>
Estrogène	-----			
Progestatif	-----			

TRAITEMENTS CONTINUS

> Traitement continu séquentiel :

Jour du mois	<i>J1</i>	<i>J14</i>	<i>J25</i>	<i>J30</i>
Estrogène	-----			
Progestatif		-----		

> Traitement continu combiné :

Jour du mois	<i>J1</i>	<i>J14</i>	<i>J25</i>	<i>J30</i>
Estrogène	-----			
Progestatif	-----			

*Annexe 4 : Tableau résumé des bases de données : prévalences
d'utilisation du THS (IMS, EPPM, ESPS, CANAM et Thalès)*

Annexe 4

Tableau résumé des bases de données : prévalences d'utilisation du THS

Classes d'âge –	IMS				EPPM-MG ^a			EPPM-Gyn ^b			ESPS			CANAM sem ^c			Thales-MG ^a			Thales-Gyn ^b	
	2000	2001	2002	2003	2000	2001	2002	2000	2001	2002	2000-2002	Après lissage	2001	2002	2003	1997	1999	2000	2001	2003	2003
Nombre de femmes traitées																					
<40	115	140	176	303	36286	36769	41297	139110	103574	111446						30492	34580	36521	36309	491901	142399
[40-45]	69	70	119	189	28234	20486	40163	57035	78417	57439	15		7 072	8 242	9 085	22770	24415	23895	23484	23421	41213
[45-46]	23	36	53	42	15688	7616	19219	16872	28011	18107	4		2 167	2 583	2 890	8019	11685	11151	9405	8394	8438
[46-47]	42	45	73	92	12287	22062	20048	25199	25443	20800	8		2 586	3 149	3 401	12672	12160	14691	14535	11975	16425
[47-48]	52	57	76	102	23739	30729	19187	63836	35148	33086	6		3 299	3 850	4 169	19107	17765	18526	17784	14264	18007
[48-49]	60	79	128	137	51330	34143	57837	56048	43327	60131	12		3 806	4 825	4 836	22473	25365	27081	22515	20966	24562
[49-50]	83	107	161	215	38109	68811	37721	85472	78400	65883	7		4 551	5 291	5 466	32571	36195	38409	34941	27178	33829
[50-51]	124	119	249	281	106142	84044	88358	135095	78870	110262	24		5 564	6 424	6 576	43758	45790	52038	44403	35866	42042
[51-52]	154	172	255	385	84331	75640	91323	137845	122748	114222	19		6 491	7 410	7 312	55638	57475	63897	59679	45845	49576
[52-53]	173	212	384	416	129623	125541	160737	204703	154554	145564	32		7 728	8 440	7 972	47322	70490	76228	71706	56763	57261
[53-54]	245	248	441	549	135910	150492	188871	161583	177042	159732	17		8 698	9 278	8 646	58806	76665	89149	82764	70264	70898
[54-55]	211	273	422	628	127497	142875	136862	152749	155302	163360	52		9 402	9 951	9 020	60489	64505	97114	93366	76251	77754
[55-56]	175	272	502	653	153695	154694	164587	142125	165449	184567	11		9 827	10 001	8 914	55539	72580	73986	96216	83471	79110
[56-57]	208	224	502	683	183183	152067	148492	125850	114740	103060	24		9 523	9 636	8 507	47718	68875	83249	73530	84939	83028
[57-58]	206	237	425	708	133229	146027	147810	121324	118869	93993	8		7 185	7 151	6 373	52371	66025	78883	78318	81769	70823
[58-59]	160	256	418	529	140257	134996	143811	129080	115253	105504	25		7 052	6 921	6 064	50292	57665	69089	74841	61635	53117
[59-60]	155	189	391	550	107471	140249	99647	96291	77762	96372	8		6 625	6 394	5 573	46332	58520	61183	65379	64805	47014
[60-65]	673	829	1442	1953	525826	563621	587457	363533	340667	336680	87		23 439	22 478	18 898	166617	219450	261547	256614	235328	162139
≥65	616	882	1470	1893	378092	510568	520030	192950	259527	231097	57		21 665	19 881	15 858	139392	205485	238832	250686	227815	127330
Nsp ^d	1	4	46	74	41239	24951	21625	35393	56337	34229											
Nombre total de femmes																					
<40	48 799	61 087	115 791	193 861	57 638 000	58 550 880	56 654 895	11 784 430	10 930 110	10 574 841						15 043 263	15 115 794	15 135 398	15 158 178	15 369 501	31 760 36
[40-45]	6 371	8 027	15 350	24 357	88 306 40	86 590 89	87 410 75	17 874 80	16 949 78	16 890 90	559		81 472	86 419	90 356	21 369 67	21 282 81	21 160 29	20 998 47	21 147 22	64 508 1
[45-46]	1 303	1 466	3 025	4 562	18 703 46	17 792 05	18 530 47	3 463 66	3 177 93	29 006 2	53		17 256	18 186	18 821	41 196 8	41 004 9	41 721 8	41 495 4	40 191 6	12 293 1
[46-47]	1 283	1 612	2 944	4 720	14 059 99	14 976 78	14 216 97	28 969 8	31 687 0	30 300 8	127		17 594	18 618	19 248	40 241 9	40 462 4	40 778 4	41 477 0	41 000 6	12 702 4
[47-48]	1 197	1 508	3 004	4 489	15 194 82	15 407 91	15 574 32	30 838 5	29 108 7	29 454 1	30		18 115	19 024	19 646	42 515 1	40 882 6	40 544 9	40 022 4	40 903 9	12 366 4
[48-49]	1 259	1 498	2 959	4 625	20 428 31	18 462 98	19 170 30	29 555 1	29 632 9	35 230 8	117		18 674	19 383	19 919	41 923 5	40 164 5	41 394 9	39 920 8	41 299 6	12 146 4
[49-50]	1 212	1 520	2 907	4 647	16 157 11	15 739 10	16 433 03	34 013 5	29 550 9	34 137 2	27		19 200	19 905	20 331	41 678 5	43 465 0	40 573 0	40 585 7	39 914 6	12 207 5
[50-51]	1 293	1 505	2 926	4 475	21 179 36	20 550 10	20 902 78	40 205 0	32 271 0	35 432 1	113		19 399	20 212	20 697	44 987 1	41 472 7	42 586 7	39 851 5	40 208 3	12 195 3
[51-52]	1 312	1 554	2 936	4 566	15 353 31	16 460 96	15 542 80	32 657 1	29 879 3	30 952 8	54		20 350	21 269	21 650	43 991 9	42 025 0	40 507 9	42 562 2	41 569 4	12 195 3
[52-53]	1 245	1 600	3 099	4 442	21 140 50	19 583 34	23 146 56	37 852 6	30 794 5	33 571 5	124		20 579	21 360	21 556	33 686 8	41 012 5	40 859 8	40 659 6	40 773 5	11 926 5
[53-54]	1 248	1 512	3 160	4 667	15 929 13	17 392 17	17 684 78	30 438 2	31 981 5	31 277 1	40		21 288	21 873	21 949	39 067 8	44 743 3	42 515 7	40 945 9	41 403 8	12 170 9
[54-55]	1 169	1 523	2 858	4 716	13 997 77	17 524 46	17 605 98	25 779 1	26 962 0	27 760 3	109		22 049	22 664	22 729	36 789 6	34 462 2	40 959 2	40 100 9	39 341 9	12 317 5
[55-56]	868	1 416	2 891	4 443	13 936 51	15 195 42	18 389 67	22 287 6	27 506 2	29 594 0	30		22 383	22 915	22 964	33 530 3	34 235 5	30 923 2	38 507 7	39 558 4	11 859 3
[56-57]	886	1 074	2 844	4 517	13 825 73	13 555 76	16 331 22	18 752 9	17 646 4	22 013 0	84		22 099	22 579	22 508	25 696 8	29 715 0	30 409 7	28 639 5	33 356 9	11 633 2
[57-58]	886	1 057	2 164	4 291	11 638 33	12 095 96	13 306 50	18 773 8	17 575 0	16 355 9	34		21 080	21 511	21 393	27 613 9	27 656 1	28 822 2	28 634 9	31 631 6	10 179 1
[58-59]	764	1 055	2 131	3 286	14 767 07	15 855 39	16 282 12	18 476 2	18 479 7	18 994 9	82		16 115	16 385	16 394	27 226 9	24 804 7	26 421 6	27 644 4	24 025 2	74 968
[59-60]	736	996	2 084	3 216	11 619 77	11 252 11	12 012 12	14 251 3	12 028 8	16 355 3	20		16 090	16 304	16 228	26 443 8	26 577 6	23 711 2	25 277 8	23 706 6	67 697
[60-65]	4 052	5 012	9 585	14 567	77 151 45	76 032 50	74 043 05	64 398 5	61 620 2	63 410 6	261		67 407	68 300	67 297	12 754 59	12 361 43	12 152 82	11 864 48	11 684 30	27 384 5
≥65	13 920	18 178	35 388	53 135	35 688 940	36 719 190	39 580 581	63 772 9	76 310 4	92 607 3	749		34 1022	32 9391	31 4068	41 916 58	41 802 27	42 287 18	43 136 14	43 129 19	39 256 0
Nsp	134	445	2 764	4 442	13 371 15	12 979 45	12 280 93	42 582 1	37 974 0	31 582 0											
Prévalences d'utilisation du THS																					
<40	0,24%	0,23%	0,15%	0,16%	0,06%	0,06%	0,07%	1,18%	0,95%	1,05%						0,20%	0,23%	0,24%	0,24%	3,20%	4,48%
[40-45]	1,08%	0,87%	0,78%	0,78%	0,32%	0,24%	0,46%	3,19%	4,63%	3,40%	2,68%	3,58%	8,68%	9,54%	10,05%	1,07%	1,15%	1,13%	1,12%	1,11%	6,39%
[45-46]	1,77%	2,46%	1,75%	0,92%	0,84%	0,43%	1,04%	4,87%	8,81%	6,24%	7,55%	5,51%	12,56%	14,20%	15,36%	1,95%	2,85%	2,67%	2,27%	2,09%	6,86%
[46-47]	3,27%	2,79%	2,48%	1,95%	0,87%	1,47%	1,41%	8,70%	8,03%	6,86%	6,30%	11,28%	14,70%	16,91%	17,67%	3,15%	3,01%	2,67%	3,50%	2,92%	12,93%
[47-48]	4,34%	3,78%	2,53%	2,27%	1,56%	1,99%	1,23%	20,07%	12,07%	11,23%	20,00%	12,19%	18,21%	20,24%	21,22%	4,49%	4,35%	4,57%	4,44%	3,49%	14,56%
[48-49]	4,77%	5,27%	4,33%	2,96%	2,51%	1,85%	3,02%	18,96%	14,62%	17,07%	10,26%	18,73%	20,38%	23,35%	24,28%	5,36%	6,32%	6,54%	5,64%	5,07%	20,22%
[49-50]	6,85%	7,04%	5,54%	4,63%	2,36%	4,37%	2,30%	25,13%	26,53%	19,30%	25,93%	19,14%	23,70%	26,58%	26,89%	7,81%	8,33%	9,47%	8,61%	6,81%	27,71%

*Annexe 5 : Tableau résumé des cohortes :
prévalences d'utilisation du THS (E3N, Gazel et 3 Cités)*

Annexe 5
Tableau résumé des données de cohortes : prévalences d'utilisation du THS

Classes d'âge	E3N														
	1992			1993			1994			1997			2000		
	MP ^a	THS	%												
[40-45[800	184	23	475	151	31,8	151	59	39,1						
[45-46[464	133	28,7	347	108	31,1	430	165	38,4						
[46-47[513	158	30,8	570	194	34,0	540	231	42,8	76	32	42,1			
[47-48[661	222	33,6	722	272	37,7	866	378	43,6	902	520	57,6			
[48-49[1167	422	36,2	905	394	43,5	1344	615	45,8	1512	895	59,2			
[49-50[1427	549	38,5	1191	505	42,4	1341	611	45,6	1756	1054	60,0	2	2	100
[50-51[1931	633	32,8	1965	738	37,6	2190	855	39,0	3268	1663	50,9	2520	1256	49,8
[51-52[1996	710	35,6	2252	964	42,8	2772	1257	45,3	3024	1666	55,1	3564	1977	55,5
[52-53[3016	1103	36,6	2208	975	44,2	3382	1647	48,7	3403	2065	60,7	3970	2351	59,2
[53-54[2629	971	36,9	2574	1197	46,5	3040	1524	50,1	3543	2289	64,6	4723	2911	61,6
[54-55[2589	1025	39,6	2780	1291	46,4	2836	1529	53,9	3844	2530	65,8	4064	2622	64,5
[55-56[2210	832	37,6	2532	1172	46,3	3474	1832	52,7	3863	2637	68,3	3576	2362	66,1
[56-57[2308	828	35,9	2596	1151	44,3	3346	1739	52,0	3344	2303	68,9	4049	2784	68,8
[57-58[1992	661	33,2	1913	799	41,8	2809	1411	50,2	3433	2312	67,3	3951	2681	67,9
[58-59[1833	544	29,7	1909	768	40,2	2403	1167	48,6	3478	2322	66,8	3803	2619	68,9
[59-60[1523	440	28,9	1745	616	35,3	2164	970	44,8	3030	1957	64,6	3033	1995	65,8
[60-65[5530	1134	20,5	6249	1812	29,0	8354	3038	36,4	10998	6159	56,0	14638	8862	60,5
?65	1002	146	14,6	2015	383	19,0	3582	790	22,1	6826	2445	35,8	12276	5145	41,9
Total	33591	10695	31,8	34948	13490	38,6	45024	19818	44,0	56300	32849	58,3	64169	37567	58,5

^aNombre de femmes ménopausées.

Age	GAZEL 1996		
	MP ^a	THS	%
45	35	30	85,7
46	38	28	73,7
47	51	32	62,7
48	56	35	62,5
49	74	56	75,7
50	78	51	65,4
51	99	68	68,7
52	114	82	71,9
53	100	71	71,0
54	125	91	72,8
>= 55	292	172	58,9
Total	1062	716	67,4

Classes d'âge	3 CITES 1999-2000		
	MP ^a	THS	%
65-69	1468	413	28,1
70-74	1738	249	14,3
>= 75	2394	92	3,8
Total	5600	754	13,5

*Annexe 6 : Compléments méthodologiques relatifs
au modèle physiopathologique du cancer du sein*

Ajustement des distributions des âges individuels des premières règles (PR) et des durées de vie génitale (DVG) de la cohorte 1940 des femmes françaises.

La distribution des âges des premières règles a été ajustée selon une loi log-normale à partir des percentiles publiés rapportés pour la population caucasienne ; à défaut de données françaises, la distribution de la durée de vie génitale a été ajustée à partir des données de Morabia et al, 1998 établies sur une population allemande, en adoptant une distribution de Weibull suffisamment « flexible » pour pouvoir prendre en compte le caractère asymétrique connu des âges de ménopause d'apparition progressive (la ménopause précoce, définie comme un âge de ménopause inférieur à 40 ans, correspondant à 0.1% des âges de ménopause) et de terminaison « abrupte », puisque après 60 ans, la quasi- totalité des femmes sont ménopausées.

Une technique d'ajustement non-linéaire standard (procédure *nls* de R) à partir des quantiles respectifs des variables a donné comme résultats estimés pour les paramètres des lois respectives

PR	LogNormale (2.54, 0.14)
DVG	Weibull (29.68, 37.08)

L'ajustement du modèle global sur les données d'incidence françaises retenues a été effectué en utilisant un ensemble de procédures écrites en R (<http://www.R-project.org>), faisant appel à des techniques d'intégration numérique et d'ajustement non- linéaire. Les 3 paramètres inconnus du modèle (b , a_1 , a_2) ont été estimés respectivement à :

$b = 1.42 \times 10^{-6}$	95%IC [1.41- 1.43] $\times 10^{-6}$
$a_1 = 5.29$	95%IC [5.27- 5.30]
$a_2 = 1.58$	95%IC [1.57- 1.60]