|  |  |
| --- | --- |
| ESTRADIOL  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (études cliniques). Ils sont classés par système organe selon la classification MedDRA.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Fréquent  | Peu fréquent  | Rare  |
| Affections du système nerveux  | Céphalée  | Sensation vertigineuseMigraine  | Aggravation d'une épilepsie  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition  |  |  | Intolérance au glucose  |
| Affections vasculaires  |  | Maladie thromboembolique veineuse  | Hypertension artérielle  |
| Affections des organes de reproduction et du sein  | Tension/douleur mammaireHypertrophie mammaireDysménorrhéeMénorragieMétrorragieLeucorrhéeHyperplasie endométriale( [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi](#Rcp_4_4_MisesEnGarde_2) )  | Tumeur bénigne du seinAugmentation de taille d'un léiomyome utérinVaginite/candidose vaginale  | Galactorrhée  |
| Affections hépatobiliaires  |  |  | Anomalie des tests de la fonction hépatique  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané  |  | Prurit  | Décoloration de la peauAcné  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration  | Modification du poids (augmentation ou diminution)Rétention hydrique avec œdème périphérique  | Asthénie  | Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)  |
| Affections psychiatriques  |  | DépressionTroubles de l'humeur  | Modification de la libido  |
| Affections gastro-intestinales  | NauséeDouleur abdominale  | FlatulenceVomissement  |  |

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les *estrogènes seuls*, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80% ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 %: 1,21 - 1,49) et de 1,30 (IC 95%: 1,21 - 1,40).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 %: 1,88 - 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 %: 1,21 -1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 %: 1,25 -1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 %: 1,01 - 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous:

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que:

Sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.

Sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait:

o Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls:

Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation,

Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.

o Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif:

Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation,

Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE +MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que:

Pour 1 000 femmes du groupe placebo:

o Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.

Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait:

o Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) ( [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi](#Rcp_4_4_MisesEnGarde_2) ).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.

Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1 000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif:

tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes, telles que cancer de l'endomètre;

maladie thrombo-embolique veineuse (c.a.d: thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, [voir rubriques Contre-indications](#Rcp_4_3_ContreIndic_1) et [Mises en garde et précautions d'emploi](#Rcp_4_4_MisesEnGarde_2) ;

infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral;

affections biliaires;

troubles cutanés et sous-cutanés: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire;

probable démence ( [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi](#Rcp_4_4_MisesEnGarde_2) ).