|  |  |
| --- | --- |
| **Estradiol** | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub) |

Lors des essais cliniques de phase III, les événements indésirables suivants ont été observés, tous à une fréquence inférieure à 10 %. Ces effets sont ceux habituellement observés lors du traitement estrogénique substitutif.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Classe de système d'organe (ex. MedDRA SOC) | Effets indésirables fréquents > 1/100, < 1/10 | Effets indésirables peu fréquents > 1/1000, < 1/100 |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Métrorragies, hémorragie utérine, douleurs mammaires | Néoplasme mammaire bénin, écoulement vaginal |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, distension abdominale | Vomissements |
| Affections du système nerveux | Céphalées | - |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Sensation de lourdeur | Douleurs musculo-squelettiques |
| Affections psychiatriques | - | - |
| Affections vasculaires | - | Thrombophlébite |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | - | Embolie pulmonaire |
| Investigations | - | Prise de poids |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | - | OEdème périphérique, fatigue |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | - | Prurit |

D'après les données de pharmacovigilance, des cas de réactions allergiques, des dermatites de contact au site d'application, ont été signalés (fréquence inconnue).

***Risque de cancer du sein :***

Une augmentation du risque de cancer du sein, pouvant aller jusqu'à un facteur 2, est observée chez les femmes prenant une association estroprogestative depuis plus de 5 ans.

L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.

Le niveau de risque dépend de la durée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Étude Million Women Study (MWS) : risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation | | | |
| Plage d'âge (ans) | Cas supplémentaires pour 1000 femmes non utilisatrices de THS sur une période de 5 ans(1) | Rapport de risque(2) | Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) |
| THS estrogénique seul | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| Association estroprogestative | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |

(1)  Tiré des taux d'incidence de base dans les pays développés.

Remarque : l'incidence de base du cancer du sein différant d'un pays à l'autre au sein de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera de manière proportionnelle.

(2)  Rapport de risque global. Ce rapport de risque n'est pas constant, il augmente avec la durée d'utilisation.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Études WHI aux États-Unis : risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation | | | |
| Plage d'âge (ans) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Rapport de risque et IC à 95 % | Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) |
| Estrogène CEE uniquement | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | - 4 (- 6-0)(3) |
| Estrogène et progestatif CEE + MPA(4) | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | + 4 (0-9) |

(3)  Étude WHI chez des femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.

(4)  Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

***Risque de cancer de l'endomètre :***

*Femmes ménopausées non hystérectomisées :*

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1000 femmes non hystérectomisées n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'estrogènes seuls n'est pas recommandée car elle augmente le risque de cancer de l'endomètre (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Selon la durée d'utilisation d'estrogènes seuls et la dose d'estrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques était comprise entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par un estrogène seul pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation de cinq ans de THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

***Cancer ovarien :***

L'utilisation prolongée d'un estrogène seul et d'un traitement estroprogestatif combiné n'a été associée qu'à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS pendant 5 ans a conduit à 1 cas supplémentaire pour 2500 utilisatrices.

***Risque de maladie thromboembolique veineuse :***

Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3 à 3 de développement d'une maladie thromboembolique veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Les résultats des études WHI sont présentés :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Études WHI : risque supplémentaire de maladie thromboembolique veineuse sur 5 ans d'utilisation | | | |
| Plage d'âge (ans) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Rapport de risque et IC à 95 % | Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS |
| Estrogène oral seul(5) | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (- 3-10) |
| Association estroprogestative orale | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

(5)  Étude chez des femmes hystérectomisées.

***Risque de maladie coronarienne :***

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif combiné au-delà de 60 ans (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

***Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :***

L'utilisation d'un traitement estrogénique seul et d'un traitement estroprogestatif est associée à une augmentation pouvant aller jusqu'à un facteur 1,5 du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'accident hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépendant pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais le risque de base étant fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Études WHI combinées : risque supplémentaire d'AVC ischémique(6) sur 5 ans d'utilisation | | | |
| Plage d'âge (ans) | Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans | Rapport de risque et IC à 95 % | Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans |
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

(6)  Aucune distinction n'a été faite entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

***D'autres événements indésirables ont été rapportés en association avec le traitement par estrogènes/progestatifs :***

* Maladies de la vésicule biliaire.
* Affections cutanées et sous-cutanées : chloasma, érythème multiforme, érythème noueux, purpura vasculaire.
* Probable démence au-delà de 65 ans (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).