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

Lors des essais cliniques de phase III avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol associé à 1,5 mg d'estradiol, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (>= 10 %) ont été des mastodynies et des spottings et des saignements intercurrents. Ces effets sont habituellement ceux observés lors des traitements hormonaux de la ménopause.
Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études de phase III à des fréquences inférieures à 10 %.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Système  | Effets indésirables fréquents > 1/100, < 1/10  | Effets indésirables peu fréquents > 1/1000, < 1/100  |
| Génital  | Dysménorrhées, ménorragies, troubles menstruels, leucorrhées  | Tumeur bénigne du sein, polype utérin, aggravation de fibromes utérins, endométriose, candidose vaginale, augmentation du volume mammaire  |
| Gastro-intestinal  | Douleurs abdominales, gonflement abdominal, nausées  | Vomissements, constipation, diarrhée  |
| Nerveux  | Céphalées  | Migraine, vertiges  |
| Musculaire et squelettique  | Crampes musculaires, douleurs dans les membres  | Arthralgie  |
| Psychiatrique  | Nervosité, syndrome dépressif  |    |
| Vasculaire  |    | Thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite, hypertension artérielle  |
| Général  |    | OEdème périphérique, prise de poids, asthénie, augmentation de l'appétit  |
| Peau et tissus sous-cutanés  |    | Rash cutané, prurit, alopécie  |
| Hépatobiliaire  |    | Tests hépatiques anormaux  |

*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 estroprogestatives, 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 des cancers du sein dans les pays développés, estime que :

* Sur 1000 non-utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans.
* Sur 1000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :
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.

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 1000 femmes du groupe placebo : environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.
* Pour 1000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait : 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) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

*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 1000 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 sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif (effets de classe) :

* tumeurs estrogénodépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
* maladie thromboembolique veineuse (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, cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi ;
* infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
* affections biliaires ;
* troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;
* probable démence (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).