

LE DOSSIER

Le THM: nécessité d'une révision

Traitements hormonaux de la ménopause et cancers: quelles sont les nouvelles informations publiées depuis la WHI?

RÉSUMÉ: Si la *Women Health Initiative* (WHI) [1] a marqué un coup d'arrêt dans la prescription du traitement hormonal de la ménopause (THM) (-74 % de boîtes prescrites en 10 ans), c'est en partie dû à l'augmentation du nombre de cancers du sein dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Et pourtant, rappelons qu'en nombre absolu pour 10 000 années femmes, les auteurs avaient noté 8 cancers du sein en plus (38 vs 30) et, dans le même article, le nombre de cancers du côlon était diminué avec 6 cancers du côlon en moins (10 vs 16).



→ P. LOPÈS

Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la Reproduction,
CHU, NANTES.

En France, l'ANAES-Afssaps dans son rapport d'orientation publié le 11 mai 2004 avait extrapolé les résultats de la WHI à la population française et attribué au THM 540 cancers du sein en plus (95 % IC: 24-1138) et chiffré à 186 cancers en moins le nombre de cancers du côlon évités (95 % IC: -58 à -291) chez les 3 500 000 femmes de 50 à 60 ans, compte tenu de la consommation des différents THM. Une revue générale a été publiée en 2012 et 2013 [2, 3].

Depuis 2002, alors que le nombre de publications dans PubMed comportant l'étude WHI est de plus de 250 publications par an, le nombre de publications comportant les mots clés "THM et cancers" ont chuté de 140 à 60 publications par an de 2002 à 2012. La publication de la WHI d'octobre 2013 a récemment permis de réactualiser les données de la WHI [4].

Quels sont les éléments acquis durant ces 10 ans pour comprendre l'influence du THM sur l'incidence et le pronostic des cancers?

Quels sont les éléments nouveaux qui, depuis 2002, doivent modifier l'information que l'on donne aux patientes concernant cette association ?

La cancérogenèse et les facteurs de risque des cancers sont différents selon la localisation des cancers

1. Pour le cancer du sein

On estime que les cancers se développent au niveau des jonctions ducto-lobulaire. Les mutations génétiques (BRCA1 et BRCA2) sont impliquées pour 10 % des cancers environ.

>>> Le THM est un promoteur des cancers du sein contenant des récepteurs estrogeniques (RH+). Le THM n'est pas responsable de l'induction des cancers du sein. La preuve en est qu'à l'arrêt du THM, l'incidence du cancer du sein revient au même niveau que celui des femmes n'ayant jamais pris de THM. Depuis 10 ans, les travaux ont mieux précisé la responsabilité des molécules

LE DOSSIER

Nutrition et fertilité

du THM dans le risque de survenue du cancer du sein.

>>> Dans le groupe “estrogènes seuls” (ECE : estrogènes conjugués équins), le nombre du cancers du sein est diminué et le chiffre devient significatif si on inclut l’étude observationnelle de la WHI. En taux cumulé pour l’étude 2013, il y a dans le groupe ECE seul, 168 cancers diagnostiqués vs 216 pour le placebo, soit un HR, 0,79; 95 % CI, 0,65-0,97 [4].

Le rôle du progestatif inclus dans le THM a donc une vraie responsabilité et il n'est pas exclu d'attribuer (mais les groupes ne sont pas comparables) le sur-risque au MPA (acétate de médroxyprogesterone). En 2013, le risque de cancers du sein persiste pour le groupe ECE + MPA dans le suivi avec 434 cas pour ECE + MPA vs 323 pour le placebo, soit HR, 1,28 [95 % CI, 1,11-1,48] [4]. Le pronostic du cancer du sein n'est pas modifié par le THM. La survie est identique avec un HR = 1,03 (95 % IC: 0,79-1,35). L'incidence étant augmentée, les auteurs notent une augmentation de la mortalité après cancer du sein pour cette étude WHI qui a été prolongée pendant 11,3 ans : HR = 1,65 (1,29-2,12) [5].

Lyytinen [6] a montré que le noréthistérone acétate augmentait de façon significative le risque de cancer du sein à l’opposé de la rétrogestérone qui n’augmente pas ce risque. Tous les résultats ne sont pas concordants. Ainsi, l’étude DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*) [7], étude ouverte prospective randomisée planifiée au Danemark au début des années 1990, a inclus 2 016 patientes. Prévue pour 11 ans, elle comporte un suivi ultérieur de la cohorte pendant 16 ans. 1 006 femmes âgées de 45 à 58 ans, récemment ménopausées ($m = 7$ mois) ont été randomisées. 502 femmes ont reçu un THM associant E2 + acétate de noréthistérone (NETA) (Trisequens) ou E2 2 mg seul si hystérectomie alors que 504 femmes n’ont pas reçu de traitement. Les auteurs ont noté une réduction du risque cardiovasculaire sans augmen-

tation du nombre de cancers (36 vs 39 : RR = 0,92, 95 % IC: 0,58-1,45). Les cancers du sein ne sont pas augmentés (et pourtant il s’agit de NETA : 10 vs 17 RR = 0,58, [0,27-1,27]).

Les publications françaises (E3N) [8] et européennes (EPIC) [9] ont bien souligné le rôle des progestatifs en distinguant la progesterone et la rétrogestérone (pas d’augmentation significative du risque de cancers du sein) des autres progestatifs de synthèse (augmentation significative).

2. Pour le cancer du côlon

Les études de cohorte et les études cas-témoin sont en faveur d'une diminution significative de l'incidence du cancer du côlon. Les femmes ayant reçu dans l'étude interventionnelle l'association ECE + MPA ont moins de cancers du côlon avec un HR = 0,62 (95 % IV 0,43-0,89) comparé au placebo [4].

Pour le groupe ECE seul, le risque de cancer du côlon n'est pas modifié significativement. Comme pour le cancer du sein, les résultats pourraient être différents selon les molécules utilisées. Ainsi, dans l'étude EPIC, le RR est de 0,94 (0,77-1,14) [10].

3. Pour le cancer de l'endomètre

Le risque des estrogènes reste dominant et l'intérêt des progestatifs est unanimement reconnu (traitement combiné ou plus de 12 jours de progestatifs dans les traitements séquentiels). Pour l'étude interventionnelle de la WHI, les femmes prenant l'association ECE + MPA comparé au placebo ont un HR à 0,83 (95 % IC 0,49-1,40) [4]. Une réduction du risque de cancer de l'endomètre est observée dans l'étude post-interventionnelle : HR = 0,58 (95 % IC 0,40-0,86). Cependant, il faut émettre des réserves pour les THM prolongés, sur l'utilisation de la progesterone micronisée (3 cas supplémentaires pour 10 000 AF), et de la tibolone.

4. Pour le cancer de l'ovaire

Dans la WHI interventionnelle [4], le nombre de cancers de l'ovaire est chiffré à 26 dans le groupe ECE + MPA vs 16 dans le groupe placebo, soit un HR = 1,41 (95 % IC 0,75-2,66). Pour les résultats de l'étude post-interventionnelle, 53 cancers de l'ovaire sont notés pour l'association ECE + MPA vs 41 dans le groupe placebo, soit un HR = 1,24 (0,83-1,87). La différence n'est pas significative [4].

Les facteurs de risque de cancer de l'ovaire sont mieux connus : l'âge, les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, la nulliparité, l'induction de l'ovulation par plus de 12 cycles de citrate de clomiphène. En revanche, la contraception orale protège contre le cancer de l'ovaire dès la prise de 6 mois de la pilule estro-progestative (OP). Béral [11] a montré que la pilule OP prévenait 4 cancers de l'ovaire et 2 décès pour 10 000 AF de moins de 75 ans.

L'origine des cancers de l'ovaire (qui contiennent pour une majorité d'entre eux des récepteurs estrogéniques) peut être liée :

- au nombre d'ovulations cumulées (hypothèse de Fathalla). La nulliparité est un facteur de risque chez les femmes infécondes ;

- à l'influence des gonadotrophines hypophysaires et des estrogènes ;
- à l'envahissement de la corticale ovarienne par les cellules tubaires dysplasiques (STIC: *Serous Tubal Inter-epithelial Carcinoma*: hypothèse de Kurman et Shih) [12] ;
- au développement de cellules souches présentes dans la fossette ovarienne [13].

Devant la complexité de la cancérogenèse ovarienne, il faut se tourner vers les études épidémiologiques pour savoir si le THM peut augmenter le risque de cancer de l'ovaire et savoir si après une castration chirurgicale pour cancer de l'ovaire, un THM peut être prescrit. Trabert [14] souligne que les estrogènes donnés plus de

LE DOSSIER

Le THM: nécessité d'une révision

10 ans augmentent le risque relatif à 2,15, 95 % CI 1,30 – 3,57. Pour l'association estro-progestative, le RR est de 1,68, 95 % CI 1,13 – 2,49. Pour Tsilidis (EPIC 2011) [15], le risque serait accru de 63 % de cancers de l'ovaire en cas de THM en cours par estrogènes seuls, mais non significatif pour l'association estro-progestative. Les méta-analyses sont en faveur d'une légère augmentation du risque lié aux estrogènes ou au THM séquentiel de plus de 10 ans.

Faut-il modifier la prescription du THM par crainte des cancers ?

1. Pour le cancer du sein

Il faut donc privilégier la progestérone micronisée et l'isomère de la progestérone. Par ailleurs, il faut insister sur les conditions de la diminution du risque de cancer du sein : lutte contre l'obésité, favoriser l'activité physique, limiter la consommation d'alcool et de tabac. Il faut prendre en compte les autres facteurs de risque : cancer du sein familial, irradiation du thorax, algies mammaires et surdensité mammaire sur les mammographies. Les risques doivent globalement être rappelés aux patientes avec les chiffres de V. Béral de 1997 [16] : 2 cas de cancer du sein supplémentaire pour 5 ans de THM pour 10 000 AF, de 6 et 12 cas de cancer du sein supplémentaires pour 10 et 15 ans de THM pour 10 000 AF.

2. Pour le cancer du côlon

Le THM ne doit pas être prescrit en prévention du cancer du côlon. De plus, les articles récents de la WHI qui soulignent la diminution de l'incidence rappellent que le pronostic n'est pas meilleur dans le groupe des femmes sous THM.

3. Pour le cancer de l'endomètre

Le THM combiné semble protéger du risque avec les progestatifs de synthèse. La prescription d'une échographie avec

mesure de l'épaisseur de l'endomètre peut se justifier au-delà de 10 ans de THM intégrant la progestérone micronisée et la tibolone, même si aucune étude n'a validé cette option.

4. Pour le cancer de l'ovaire

Le risque absolu lié au THM serait de 0,12/1 000, soit selon Mørch, 1 cancer de l'ovaire supplémentaire pour 8 300 femmes traitées [17].

Compte tenu de ces données, l'administration d'un THM se discute pour le suivi des cancers de l'ovaire de bons pronostics et les tumeurs *borderline*, particulièrement chez les femmes de moins de 50 ans.

Conclusion

Les risques de cancers générés par le THM sont maintenant connus et modérés en risque absolu. Ces risques doivent être intégrés avant la prescription d'un THM et le gynécologue devra toujours privilégier dans l'intérêt de la patiente l'analyse de la balance bénéfices/risques et privilégier l'administration des molécules les moins à risque.

Bibliographie

1. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002;288:321-333.
2. LOPES P. THM ET CANCERS. In : Mises à jour en gynécologie médicale, CNGOF. Publié par F PUECH, EJ DARAI, D LUTON, Diffusion Vigot, Paris, 2010;559-593.
3. LETENDRE I, LOPES P. THM et risques de cancer. *J Gyn Obst Biol Reprod*, 2012;41:33-37.
4. MANSON JE, CHLEBOVSKI RT *et al.* Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Post-stopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 2013;310:1353-1368.
5. CHLEBOVSKI RT, MANSON JE *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the WHI observational study. *J Natl Cancer Inst*, 2013;105:526-535.
6. LYYTINEN H, PUUKALA E, YLIKORKALA O. Breast cancer risk in postmenopausal women using Estradiol-Progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009;113:65-73.
7. SCHIERBECK L, REINMARK L, TOFTENG CL *et al.* Effect of HRT on CardioVascular events in recently postmenopausal women: a randomised trial. *BMJ*, 2012;345:e6409.
8. FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-CHAPELON F. Unequal risks for Breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer res treat*, 2008;107:103-111.
9. BAKKEN K, FOURNIER A, LUND E *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition(EPIC). *Int J Cancer*, 2011;128:144-156.
10. TSILIDIS KK *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of colo-rectal cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J cancer*, 2011;128:1881-1889.
11. BERAL V, DOLL R, HERMON C, PETO R, REEVES G (Collaborative Group on Epidemiological studies of ovarian cancer). Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet*, 2008; 371:303-314.
12. KURMAN RJ, SHIH IE. The origin and pathogenesis of epithelial Ovarian Cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 2010;34:433-443.
13. FLESKEN-NIKITIN A *et al.* Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature*, 2013;495:241-245.
14. TRABERT B *et al.* Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*, 2012;107:1181-1187.
15. TSILIDIS KK *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*, 2011;22:1075-1084.
16. 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;350:1047-1059.
17. MØRCH LS *et al.* Hormone therapy and ovarian cancers : *JAMA*, 2009;302:298-305.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
L'auteur est président du GEMVI, association qui a bénéficié avant 2012 de dons de l'industrie pharmaceutique (cf. www.gemvi.org).