

TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET RISQUES DE CANCERS

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM), autrement appelés traitements hormonaux substitutifs (THS), ont été largement prescrits jusqu'au début des années 2000. Dès 1998, des complications liées à ces traitements ont été mises en évidence. En 2003, au vu des résultats de plusieurs études, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a émis des recommandations restreignant l'usage des THM au traitement des troubles de la ménopause avec altération de la qualité de vie et/ou en prévention de l'ostéoporose postménopausique, et leur prescription a alors fortement diminué.

Cette fiche présente ce que l'on sait sur l'association entre l'utilisation des

THM et la survenue de cancers, notamment du sein, de l'ovaire, colorectal et de l'endomètre.

1. CE QUE L'ON SAIT

1.1. Les troubles de la ménopause

La ménopause survient lorsque les ovaires perdent leur fonction naturelle de sécrétion d'hormones féminines : les estrogènes et la progestérone. L'ovulation et les variations cycliques de ces deux hormones sont responsables du cycle menstruel féminin, depuis la puberté jusqu'à la ménopause. La ménopause naturelle est précédée d'une période plus ou moins longue de troubles du cycle appelée périménopause (en moyenne de quatre ans). La ménopause n'est affirmée qu'après 12 mois d'arrêt total des règles.

La chute de production des estrogènes ovariens s'accompagne de plusieurs symptômes, d'intensité variable selon les femmes, appelés troubles du climatère. Certains peuvent être transitoires, d'autres plus durables. À court terme, les manifestations les plus spécifiques sont vasomotrices (bouffées de chaleur, sudation nocturne), articulaires (douleurs), génitales (sécheresse et atrophie vaginales) et urinaires (dysurie). La fréquence et la sévérité de ces troubles diminuent avec le temps, mais ils sont encore présents plus de 10 ans après la ménopause chez environ un quart des femmes¹. À long terme, la ménopause est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, et elle accélère la perte de la

1. <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/menopause>

masse osseuse entraînant un risque de fractures. Toutefois, la masse osseuse varie considérablement d'un sujet à un autre et le manque d'estrogènes n'est pas le seul des facteurs permettant d'expliquer l'apparition de l'ostéoporose. S'y ajoutent des facteurs génétiques, endocriniens, nutritionnels, la prise de certains médicaments tels que la cortisone, et l'absence d'exercice physique.

1.2. La composition des traitements hormonaux de la ménopause

Ils se composent soit de l'association d'un estrogène et d'un progestatif (pour prévenir la survenue d'un cancer de l'endomètre lié aux estrogènes), soit d'un estrogène seul (chez les femmes ayant eu une hystérectomie). Les estrogènes existent sous la forme de gels, de timbres que l'on applique sur la peau (patches) et de comprimés. Les progestatifs sont disponibles séparément sous forme de comprimés (que ce soit de la progestérone naturelle micronisée ou des progestatifs de synthèse). Il existe également des traitements qui combinent estrogènes et progestatifs dans la même plaquette de comprimés ou le même patch. Le traitement peut être séquentiel (incluant 10 à 14 jours de prise d'estrogènes sans

TABLEAU 1. TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE CLASSÉS CANCÉROGÈNES POUR L'HUMAIN

TRAITEMENT	INDICATION	RISQUE AUGMENTÉ DE CANCER
Estrogène seul	Trouble du climatère, prévention ostéoporose : après hystérectomie	<ul style="list-style-type: none"> ● Endomètre ● ovaire ● Peut-être sein
Estrogène combiné à un progestatif	Trouble du climatère, prévention ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> ● Sein ● Endomètre (le risque diminuant avec le nombre de jours par mois d'administration de la composante progestative)

Source : Grosse Y et coll, 2009^[7].

progestatif associé) avec persistance de règles « artificielles », ou combiné sans persistance de règles. Les besoins en hormones variant d'une femme à l'autre, il existe de nombreuses formes et dosages qui permettent de trouver la posologie/modalités de traitement adaptée à chaque femme.

1.3. Bénéfices des THM

Les THM visent à compenser les symptômes liés à l'arrêt brutal de la sécrétion des estrogènes. **Ils ne sont pas à visée préventive et ne doivent pas être prescrits systématiquement. Ils sont réservés aux femmes qui souffrent de troubles du climatère et dont la qualité de vie est altérée au moment de la ménopause. La dose minimale efficace et une durée la plus courte possible sont préconisées, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications.**

Leur efficacité sur les troubles du climatère est bien établie : réduction de la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur, diminution des douleurs articulaires liées au manque d'estrogènes, amélioration de la sécheresse vaginale. Pour la prévention de l'ostéoporose, les THM sont préconisés en cas de

risque élevé de fracture chez les femmes intolérantes à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose [1,2].

En revanche, aucune preuve n'a été apportée d'un quelconque bénéfice sur les fonctions cognitives bien que certains travaux aient pu le suggérer.

1.4. THM et risque de cancers

La voie d'administration des estrogènes, le type de progestatif, la durée d'utilisation, le délai de mise en place du traitement après la ménopause, mais également le profil des femmes (risque cardiovasculaire, antécédent de cancer du sein, indice de masse corporelle, etc.) sont d'importants déterminants du rapport bénéfices/risques des THM. Les premiers résultats du plus grand essai sur les THM, mené aux États-Unis, la WHI [3], ont été révélés en 2002 : les femmes tirées au sort pour recevoir une association hormonale à base d'estrogènes conjugués d'origine équine et d'un analogue synthétique de la progestérone présentaient plus de cancers du sein et plus d'accidents cardiovasculaires (thromboses et embolies, infarctus, attaques) que celles du groupe placebo. Ces résultats ont conduit à l'arrêt prématuré d'une partie de la WHI.

BÉNÉFICES DÉMONTRÉS DES THM

- Amélioration des symptômes liés à la ménopause : sueurs, bouffées de chaleurs, douleurs diffuses, atrophie vaginale, etc. (indication si ces symptômes altèrent la qualité de vie).
- Prévention de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques (indication en seconde intention).

TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET RISQUES DE CANCERS / *Fiches repères*

TABLEAU 2. RISQUE DE DÉVELOPPER UN CANCER DU SEIN INVASIF ASSOCIÉ AVEC LE TYPE DE THM, LA DURÉE DE PRESCRIPTION ET LE DÉLAI DEPUIS LA DERNIÈRE UTILISATION DU THM DANS LE CADRE DE LA COHORTE E3N

Temps écoulé depuis la dernière utilisation	PRISE DE THM PENDANT 5 ANS OU MOINS			PRISE DE THM PENDANT PLUS DE 5 ANS		
	Durée moyenne d'utilisation ^a	Nombre de cas	RR [IC 95 %] ^b	Durée moyenne d'utilisation ^a	Nombre de cas	RR [IC 95 %] ^b
	ESTROGÈNES SEULS			ESTROGÈNES SEULS		
Utilisation présente	2,8	87	1,11 [0,89-1,38]	7,8	76	1,22 [0,96-1,54]
Arrêté depuis 3 mois à 5 ans	1,6	110	1,10 [0,91-1,33]	7,9	14	0,79 [0,46-1,34]
Arrêté depuis 5 à 10 ans	1,3	122	1,11 [0,92-1,33]	7,5	15	1,54 [0,92-2,57]
Arrêté depuis + de 10 ans	1,3	88	0,92 [0,74-1,15]	9,1	12	1,81 [1,02-3,22]
	ESTROGÈNES + PROGESTÉRONE/ DYDROGESTÉRONE			ESTROGÈNES + PROGESTÉRONE/ DYDROGESTÉRONE		
Utilisation présente	3,0	284	1,13 [0,99-1,29]	8,7	335	1,31 [1,15-1,48]
Arrêté depuis 3 mois à 5 ans	2,1	175	0,96 [0,82-1,12]	7,8	98	1,15 [0,93-1,42]
Arrêté depuis 5 à 10 ans	2,0	133	0,85 [0,71-1,01]	7,3	45	1,08 [0,80-1,46]
Arrêté depuis + de 10 ans	1,6	82	1,14 [0,91-1,44]	6,9	7	0,98 [0,46-2,06]
	ESTROGÈNES + AUTRES PROGESTATIFS			ESTROGÈNES + AUTRES PROGESTATIFS		
Utilisation présente	3,2	397	1,70 [1,50-1,91]	8,4	513	2,02 [1,81-2,26]
Arrêté depuis 3 mois à 5 ans	2,2	194	1,08 [0,92-1,25]	8,2	139	1,36 [1,13-1,64]
Arrêté depuis 5 à 10 ans	1,8	197	1,13 [0,97-1,31]	8,0	67	1,34 [1,04-1,73]
Arrêté depuis + de 10 ans	1,6	76	0,87 [0,68-1,10]	6,8	13	1,52 [0,87-2,63]

^a = en années; moyenne d'utilisation du THM parmi les cas de cancer du sein; ^b = ajusté sur l'âge et de nombreux facteurs de confusion potentiels. Catégorie de référence utilisée: n'avoir jamais utilisé de THM; IC: intervalle de confiance; RR = Risque relatif: est une mesure de probabilité qui permet d'estimer le risque de développer une maladie (ici le cancer du sein) par rapport à un facteur de risque (ici le THM).
Source Fournier et coll, 2014. [11]

Remarque: 78 353 femmes ont été incluses dans cette étude. 3 678 femmes ayant développé un cancer du sein primaire font partie de l'analyse. Le tableau représente la stratification par nombre d'années de traitement et type de THM

L'augmentation du risque de cancer du sein a été confirmée par une vaste étude de cohorte, la Million Women Study (MWS) ayant recruté plus d'un million de femmes britanniques de 1996 à 2001 dans le cadre du National Health Service Breast Screening Programme [4].

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a réuni 21 experts de différents pays pour analyser l'ensemble des études disponibles (observationnelles et essais randomisés). Il a été conclu que les résultats chez la femme étaient suffisants pour classer les THM estroprogestatifs comme cancérogènes certains pour l'humain

(Groupe 1)² en juin 2005 [5, 6], et ce classement a été réaffirmé en 2009, parmi d'autres produits pharmaceutiques [7, 8] (cf. Tableau 1).

1.4.1. THM et cancer du sein

Plusieurs facteurs hormonaux modulent le risque de cancer du sein. Ce risque est notamment corrélié à l'imprégnation estroprogestative, qui dépend de la durée de la période qui se situe entre la puberté et la ménopause. Les THM prolongent cette imprégnation naturelle et placent la femme traitée à un niveau de risque supérieur à celui d'une femme de même âge non traitée.

Le THM pour les femmes ayant un utérus intact consiste généralement en un estrogène combiné à un progestatif, car les estrogènes seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre.

Les traitements combinés estroprogestatifs entraînent une aug-

2. Établie par des commissions d'experts internationaux, cette classification porte sur des agents cancérogènes (agents chimiques, agents biologiques, agents physiques). Elle n'a pas de caractère réglementaire, mais permet d'apporter des informations utiles à l'évaluation pour des agents non répertoriés par la classification européenne. Les 5 catégories de classification du Centre international de recherche sur le cancer: Groupe 1: cancérogène pour l'Homme; Groupe 2A: probablement cancérogène pour l'Homme; Groupe 2B: peut-être cancérogène pour l'Homme; Groupe 3: inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme; Groupe 4: probablement pas cancérogène pour l'Homme (groupe ne contenant qu'une seule substance).

mentation du risque de cancer du sein liée au type de progestatif combiné aux estrogènes et à la durée de prescription [7, 10-12].

Les traitements estroprogestatifs à base de progestérone micronisée (de même structure que la progestérone produite naturellement par l'ovaire), ou de dydrogestérone (isomère de la progestérone) ne semblent pas augmenter le risque de cancer du sein, quand ils sont pris pour une courte durée. Le risque est cependant augmenté chez les femmes qui sont sous traitement depuis plus de 5 ans (Tableau 2).

Les autres traitements estroprogestatifs, même utilisés pour de courtes périodes, augmentent le risque de cancer du sein en cours de traitement (Tableau 2). Ce surrisque disparaît après l'arrêt d'un traitement pris moins de 5 ans. Si le traitement a duré plus de 5 ans, le surrisque diminue également après l'arrêt, mais il semble persister un surrisque résiduel pendant au moins 10 ans (il y a trop peu de données pour conclure sur la persistance du risque plus de 10 ans après l'arrêt) (Tableau 2).

Les traitements à base d'estrogènes seuls sont réservés aux femmes ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus). Ils sont associés à un risque de cancer du sein moins élevé que celui induit par les THM estroprogestatifs, mais il ne peut pas être affirmé que la prise d'estrogènes seuls est sans danger ou qu'ils ont un effet protecteur sur le risque du cancer du sein, ainsi que le suggèrent certaines études [14].

3. La cohorte E3N, ou Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'éducation nationale), est une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100 000 femmes volontaires françaises nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990

Ces résultats sont issus de la cohorte E3N qui est la seule étude française à évaluer le lien entre les THM et le risque de cancer du sein sur le long terme, et méritent d'être confirmés.

Il faut par ailleurs noter que **les progestatifs oraux** peuvent être prescrits **seuls avant la ménopause** à visée contraceptive, pour les troubles du cycle ou encore les douleurs mammaires. Les données de la cohorte E3N ont montré que les femmes qui avaient utilisé pour la première fois ce traitement entre 40 ans et la survenue de leur ménopause, et ce, pendant plus de 5 ans, avaient un risque accru de cancer du sein en cours de traitement comparées à celles qui n'avaient jamais utilisé de progestatif. Après l'arrêt du traitement, l'augmentation du risque du cancer du sein n'était plus retrouvée, quelle qu'ait été la durée d'utilisation du progestatif [11].

1.4.2. THM et cancer de l'endomètre

Il est démontré que l'administration d'estrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre de façon significative [15,16]. C'est pour cette raison que les estrogènes ont été associés à des progestatifs pour les femmes ayant un utérus intact, afin d'éviter la prolifération de l'endomètre (mais augmentant ainsi le risque de cancer du sein...). Toutefois l'innocuité de la combinaison d'estrogènes/progestatifs vis-à-vis du risque de cancer de l'endomètre n'est pas certaine, elle dépend vraisemblablement de la composition et de la durée mensuelle de la prise du progestatif. Ainsi, si le progestatif est pris moins de 10 jours par mois, le risque de cancer de l'endomètre apparaît augmenté, mais il n'est pas modifié et peut être même

réduit si la prise se fait quotidienne ou plus de 12 jours par mois [8, 16-18].

Une nouvelle étude, conduite à partir de la cohorte E3N, suggère en outre que la progestérone micronisée et la dydrogestérone, aux doses utilisées en France, ne suffisent pas pour prévenir le risque de cancer de l'endomètre induit par les estrogènes [19]. L'utilisation d'estrogène + progestérone micronisée a été associée à un risque de cancer de l'endomètre 1,8 fois plus important que chez les femmes qui ne prenaient pas de THM (1,80, IC95 % : 1,38-2,34). Avec ce type d'estroprogestatif, le risque augmente avec la durée du traitement : par rapport à une femme n'en ayant jamais pris, le risque est multiplié par 1,39 (IC 95 % 0,99-1,97) pour une utilisation de moins de 5 ans et par 2,66 (IC 95 % 1,87- 3,77) pour une utilisation de plus de 5 ans. Bien que l'utilisation d'une association estrogènes + dydrogestérone n'ait pas été associée de manière globale au risque de cancer de l'endomètre dans cette étude (1,05 IC 95 % : 0,76-1,45), prise à long terme le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 1,7 (IC 95 % 1,06-2,70) par rapport à l'absence de traitement. Toujours dans l'étude E3N, le risque de cancer d'endomètre n'était pas augmenté significativement chez les femmes recevant des estrogènes associés à un autre dérivé de la progestérone (0,79 IC 95 % 0,60-1,05) ou à un dérivé norstéroïde (1,30 IC 95 % 0,85-1,99).

1.4.3. THM et cancer de l'ovaire

La prise de THM semble associée à une augmentation modérée du risque de cancer de l'ovaire aussi bien pour les associations estroprogestatives que

TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET RISQUES DE CANCERS / *Fiches repères*

pour les THM par estrogènes seuls [20-23]. Une méta-analyse récente [23] a porté sur 52 études épidémiologiques, avec une analyse principale ciblant les études prospectives qui comportaient 12 110 femmes ménopausées ayant développé un cancer de l'ovaire, dont 55 % avaient utilisé un THM. Chez les utilisatrices d'un THM, le risque de cancer de l'ovaire était significativement augmenté par rapport aux non-utilisatrices. L'augmentation du risque était de 43 % (si prise inférieure à 5 ans) et de 41 % (si prise de 5 ans et plus). Le risque de cancer de l'ovaire diminuait progressivement avec le temps après l'arrêt du THS.

Ces données sont en faveur d'une association causale. Ainsi, chez les femmes utilisant un THM pendant 5 ans à partir de la cinquantaine, il y aurait un cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 1 000 utilisatrices et environ un décès supplémentaire par cancer de l'ovaire pour 1 700 utilisatrices.

1.4.4. THM et cancer colorectal

Une diminution du risque de cancer colorectal associée à la prise de THM a été décrite, mais cet effet protecteur n'est pas encore clair, car bien qu'une diminution de l'incidence de ces cancers ait été documentée chez les femmes sous THM, les cancers diagnostiqués l'étaient à un stade plus avancé que ceux des femmes non traitées [24, 25].

1.5. Utilisation des THM en France et incidence du cancer du sein

En 2012, 48 763 nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés en France. Le taux d'incidence (standardisé monde) du cancer du sein est estimé à 88 cas pour 100 000 personnes-années (Figure 1). Plus d'un nouveau cas sur deux de cancer du

FEMMES

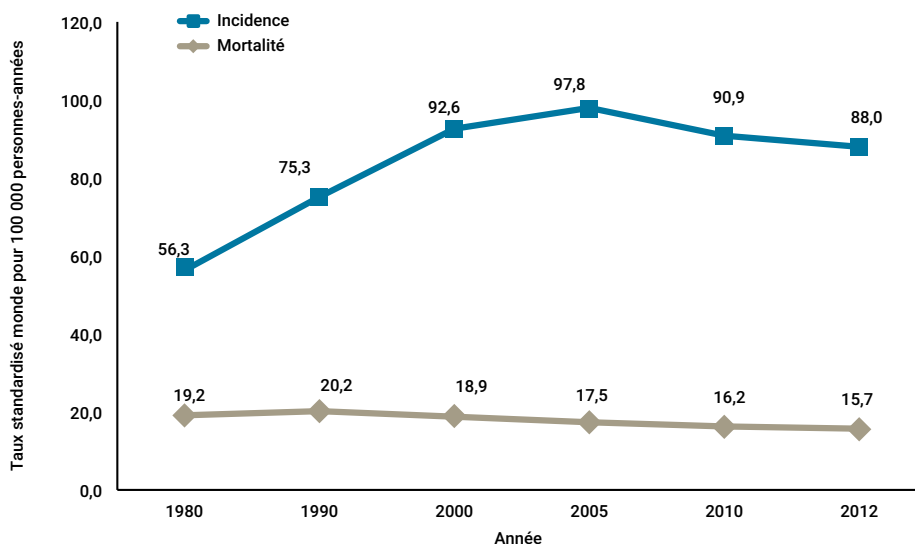


FIGURE 1 : Taux d'incidence et de mortalité chez les femmes par cancer du sein entre 1980-2012 en France

sein (54 %) survient chez les femmes âgées de 50 à 74 ans et l'âge médian au diagnostic est estimé à 63 ans.

Ainsi, l'incidence de ce cancer, qui avait doublé entre 1980 et 2000⁴, est en diminution depuis 2005⁵, au rythme moyen de 1,4 % par an (Figure 1).

Deux facteurs sont susceptibles d'expliquer pour partie ces évolutions : la prescription de THM et la pratique du dépistage.

1.5.1. Modification de la prescription des THM

En France, les prescriptions de THM ont régulièrement augmenté jusqu'en 2001. Mais à partir de 2002, une diminution brutale de 62 % des remboursements des THM est décrite par l'Assurance maladie [26-27]. À l'origine de cette diminution, les résultats de l'essai WHI [3] et de

l'étude de la cohorte MWS qui confirmaient notamment l'augmentation du risque de cancer du sein par la prise des THM [4].

En France, entre 2002 et 2004, une réduction importante du taux d'utilisation des THM a été observée, toutes les classes d'âge confondues [27]. Des variations selon les tranches d'âge considérées ont également été constatées : la diminution la plus importante s'est produite chez les femmes de 55-59 ans : de 38,2 % en 2001 à 14,5 % en 2006.

Après 2005, moins de 15 % des femmes âgées de 50 à 64 ans recevaient des THM [27].

D'après l'analyse des données de deux grandes cohortes françaises, E3N et GAZEL⁶, le changement des pratiques se traduirait non seulement quantitativement par la dimi-

4. Données du réseau FRANCIM

5. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>

6. La cohorte GAZEL est composée de personnes volontaires, pour participer à des recherches médicales, employées d'Électricité de France-Gaz de France [EDF-GDF] nées entre 1939 et 1953

nution des prescriptions, mais aussi qualitativement par des changements dans le choix de la voie d'administration des estrogènes, du type de progestatif associé, et d'une meilleure prise en compte des symptômes des femmes (bouffées de chaleur, insomnies, ostéoporose, etc.).

Ainsi, les traitements par voie orale ont été largement remplacés après 2002 (41,2 % vs 25,5 %, $p < 0,001$) par des estrogènes transdermiques (58,8 % vs 74,5 %, $p < 0,001$) avec une distribution similaire dans les deux cohortes françaises [28]. Ce changement des pratiques a été favorisé par les connaissances apportées par les travaux de Scarabin et collaborateurs qui ont mis en évidence que la voie d'administration transdermique des estrogènes n'augmente pas le risque de thrombose veineuse (notamment l'embolie pulmonaire) comme le fait la voie orale [29-30].

Les pratiques ont également évolué après 2002 concernant la composante progestative des THM, avec une augmentation de la part de la progestérone dans les cohortes E3N et GAZEL [28].

Les femmes qui se voient prescrire des THM actuellement présentent plus souvent des symptômes de la ménopause que celles avant 2002 : la proportion de femmes déclarant que l'existence de bouffées de chaleur a motivé leur prise de THM a légèrement augmenté (68 % vs 53 %, $p = 0,02$), ainsi que la proportion de femmes invoquant des problèmes de sommeil (11 % vs 3 %, $p = 0,001$). Les THM sont beaucoup moins prescrits pour traiter l'ostéoporose (12,5 % vs 43,9 %, $p < 0,001$) [31], ce qui est conforme aux recommandations émises par la Haute Autorité de santé (HAS) [9].

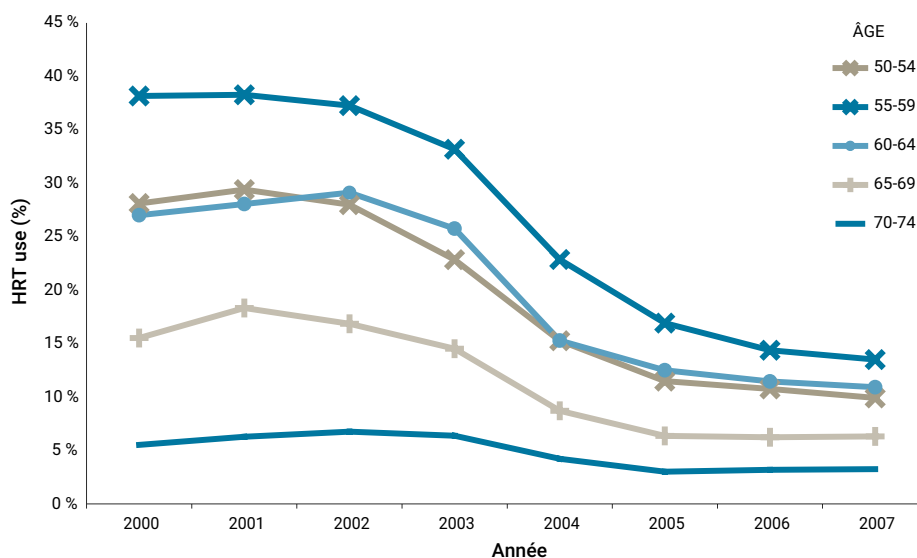


FIGURE 2 : Taux de prescription de THM, en France, en fonction de l'année.

Source Séradour B et coll, 2009^[27].

1.5.2. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du sein

Parallèlement à la diminution de la prescription des THM, le dépistage organisé du cancer du sein (DO)⁷ a été généralisé en 2004 à l'ensemble du territoire [26]. Le taux de participation des femmes au DO a progressé au fil des ans (40 % en 2004, 44 % en 2005, 48 % en 2006) pour atteindre en 2008 un plateau qui reste stable (52,7 %) en 2012-2013⁸. Si bien que depuis 2004, une démarche de dépistage individuel coexiste avec le DO, dont la couverture est estimée à 10 %⁹.

Bien qu'il n'existe pas de démonstration de causalité entre baisse de l'utilisation des THM et baisse d'incidence du cancer du sein, il n'y a pas d'autre modification majeure dans l'environnement français pouvant fournir une explication alter-

native à ce phénomène paradoxal : la baisse de l'incidence du cancer du sein en période de déploiement du programme de DO [32]. Même si cette hypothèse est à approfondir, la diminution de l'incidence du cancer du sein a aussi été décrite dans d'autres pays où la chute de prescription des THM a été spectaculaire, comme au Canada [33], en Allemagne [34], aux États-Unis [35], en Belgique [36] et en Australie [37].

Une diminution rapide de l'incidence de cancers du sein observée dès la première année suivant la diminution de l'utilisation des THM est compatible avec l'hypothèse d'un effet promoteur (accélération du développement de tumeurs pré-existantes), car si les THM avaient uniquement un effet initiateur des cancers du sein (c'est-à-dire provoquaient uniquement l'apparition de nouveaux cancers), on ne pourrait

7. Le dépistage organisé du cancer du sein repose sur l'invitation systématique des femmes de 50 à 74 ans, sans facteur de risque autre que leur âge, à bénéficier tous les deux ans d'un examen clinique des seins ainsi que d'une mammographie faite par un radiologue agréé.
8. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194998/fr/la-participation-au-depistage-du-cancer-du-sein-des-femmes-de-50-a-74-ans-en-france
9. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/synthese_et_recommandations_participation_depistage_cancer_du_sein.pdf

TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET RISQUES DE CANCERS / *Fiches repères*

pas observer une baisse de l'incidence dans un délai aussi court, suite au déclin de l'utilisation des THM : la durée moyenne d'évolution d'un cancer du sein avant diagnostic est de 10 à 15 ans. Ainsi, la suppression de l'exposition aux THM des tumeurs particulièrement sensibles aux hormones ralentirait et/ou stopperait leur croissance ou leur permettrait de régresser [11, 38]. Cette hypothèse ne pourra être vérifiée que par le suivi à long terme des femmes qui ont arrêté de prendre des THM.

2. CE QUI SE FAIT

Place des THM dans la stratégie thérapeutique

Le THM a fait l'objet de plusieurs mises au point et recommandations de l'Afssaps entre 2003 et 2008¹⁰. Depuis, d'autres données ont été publiées, mais de nouvelles analyses¹¹ n'ont pas conduit à modifier les recommandations émises en décembre 2003 :

- à l'instauration du traitement, toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, de même que les résultats des études récentes qui suggèrent que le risque pourrait varier selon les produits;
- de plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité;
- quelle que soit l'indication, il est rappelé que :

- avant d'initier ou de réinstaurer un THM, un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier de seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels. Le THM est contre-indiqué en cas de cancer du sein connu ou suspecté, ou d'autres tumeurs estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple, cancer de l'endomètre);

- l'utilisation d'un THM chez des patientes présentant des antécédents d'accident thromboembolique veineux ou un état thrombotique connu nécessite une réévaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Le THM est contre-indiqué en cas d'accident thromboembolique veineux en évolution, ou d'antécédents thromboemboliques veineux récidivants;

- le THM est également contre-indiqué dans les situations suivantes : hémorragie génitale sans diagnostic établi, accident thromboembolique artériel récent ou en évolution, affection hépatique aiguë ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques, hypersensibilité aux

10. Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif, Communiqué de synthèse, Afssaps, 3 décembre 2003; Rapport » Afssaps/ ANAES, Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, 11 mai 2004; Rapport Afssaps/ Costagliola, Traitement hormonal substitutif de la ménopause : caractéristiques de l'utilisation en France, Effets sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France, Propositions d'études complémentaires, septembre 2005; Afssaps, Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause THM, Point d'étape, juin 2006; Afssaps, Traitement hormonal de la ménopause (THM), Point d'information, février 2008.

11. <http://www.has-sante.fr/p>

principes actifs ou à l'un des excipients.

En mai 2014, la Commission de la transparence de la HAS a recommandé de :

- bien peser l'intérêt du THM eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente;
- prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et le cancer du sein, dans le respect des recommandations de l'Afssaps (voir ci-dessus).

La ménopause constitue par ailleurs une occasion pour le praticien de réévaluer le mode de vie de sa patiente et, le cas échéant, favoriser les changements nécessaires en vue d'améliorer son état de santé :

- ne pas fumer, ou arrêter;
- modérer la consommation d'alcool;
- surveiller la prise de poids;
- pratiquer une activité physique régulière.

PERSPECTIVES DE RECHERCHE EN FRANCE

Les chercheurs s'intéressent aux modifications et aux risques associés à la ménopause ainsi qu'à ses traitements, notamment à partir de larges cohortes. Ainsi, parmi les pistes actuellement explorées : l'identification du THM ayant le meilleur profil bénéfice/risque (E3N) et la compréhension du rapport des femmes à la ménopause du point de vue sociologique, comme l'évolution des pratiques, et l'analyse des facteurs liés à la prise en charge médicale (Gazel).

LIENS UTILES :

INCa : e-cancer.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. O'Connell Dd et coll. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. *Climacteric* 1998;1:112-123.
2. Wells G et coll. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-539.
3. Rossouw JE et coll. 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(3):321-333.
4. Million Woman Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement in the MWS. *Lancet* 2003; 362:419-427.
5. Cogliano V, et coll. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *The Lancet Oncology* 2005;6(8):552 – 553.
6. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007, Volume 91.
7. Grosse Y et coll. A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. *The Lancet* 2009(10): 13-14.
8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012, Volume 100(A).
9. Rapport Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Anaes (HAS)/ Afssaps, mai 2004.
10. Fournier A, et coll. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009 1;27(31):5138-43.
11. Fabre A, et coll. Oral progestagens before menopause and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 96(5): 841-4
12. Cordina E et coll. Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. *PLoS ONE* 2013;8(11): e78016.
13. Beral V et coll. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *JNCI* 2011 2011;103(4):296-305.
14. Hilakivi-Clarke L et coll. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013; 18(1): 25-42.
15. Grady D et coll. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85 (2):304–313.
16. Beral V et coll. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551.
17. Furness et coll. Hormone therapy in post-menopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD000402.
18. Brinton LA et Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:83-9
19. Fournier A et coll. Risk of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 2014; july. pii: kwu146.
20. Greiser CM et coll. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13 : 453-463.
21. Coughlin SS et coll. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:367-375.
22. Zhou B et coll. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncology* 2008; 108:641-651.
23. Beral V et coll. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015
24. Chlebowski RT et coll. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *NEJM* 2004;350:991-1004.
25. Lin KJ et coll. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progesterone therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 130:419-30.
26. Allemand H et coll. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France: un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 2008;95:11-5.
27. Séradour B et coll. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 200 to 2006. *Bull Cancer* 2009; 96 (4): E1-E6.
28. Fournier A et coll. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause* 2011; 18(2): 219-223.
29. Scarabin PY et coll. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362(9382):428-32.
30. Canonico M et coll. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
31. Fournier A et coll. Health characteristics of women beginning postmenopausal hormone therapy: have they changed since the publication of the Women's Health Initiative? *Menopause* 2014;21(7):687-93.
32. Ringa V, Fournier A. La diminution du THM a-t-elle fait baisser l'incidence du cancer du sein en France et ailleurs? *RESP* 2008; 56: 297-301.
33. Prithwish De et coll. Breast incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 1-7.
34. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(3):427-30.
35. Glass AG, et coll. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(15): 1152-61.
36. Vakrunkelsven P et coll. Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgium province of Limburg. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118:425-32.
37. Canfell K et coll. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust.* 2008;188(11):641-4.
38. Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009;45(9):1649-53.

Document rédigé et coordonné par le département Prévention, pôle Santé publique et soins (PSPS)-INCa.

Relecture : département Dépistage (PSPS), département Observation, veille et évaluation (PSPS), département Recherche clinique, pôle Recherche et innovation.

L'INCa remercie pour leur relecture, Agnès FOURNIER (Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, INSERM, Université Paris Sud, UMRS 1018, Villejuif) et Joseph EMMERICH (Direction de médicaments, ANSM, Saint-Denis).

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet - 92100 Boulogne-Billancourt France
Tel. +33 (1) 41 10 50 00 - Fax +33 (1) 41 10 50 20

ISBN : 978-2-37219-082-4 / ISBN net: 978-2-37219-083-1 / diffusion@institutcancer.fr / réf.: FRTHM

