

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des  
Mises à jour  
en gynécologie médicale  
Volume 2010**

**Publié le 10 décembre 2010**

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2010*

# Traitement hormonal de la ménopause et cancers

P. LOPÈS \*  
(Nantes)

## Résumé

*Malgré une très abondante littérature concernant l'association THM et cancer, il est difficile de faire la preuve de l'imputabilité du THM dans la survenue des cancers. Le rationnel physiologique de l'effet carcinogène des œstrogènes permet de considérer le THM comme promoteur mais non comme inducteur de certains cancers, sein en particulier. Pour le cancer de l'endomètre, les œstrogènes seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre. Ce risque, qui est dose et durée dépendant, est annulé par la prescription de progestatifs au moins 12 jours par mois mais toutes les molécules ne permettent pas d'obtenir le même niveau de protection. Les THM étant nombreux en pouvant faire varier les molécules, les doses et les schémas d'administration, le clinicien devra être prudent pour délivrer une information claire et compréhensible. De plus, les*

\* CHU de Nantes - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -  
38 boulevard Jean Monnet - 44093 Nantes cedex

E-mail : patrice.lopes@chu-nantes.fr

*effets du THM semblent différents lorsque la prescription est faite à proximité ou à distance de l'âge de survenue de la ménopause. Malgré certaines contradictions, la difficulté d'interprétations des études épidémiologiques liée aux nombreux biais, nous devons informer que le THM est responsable d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein en particulier avec l'association œstrogènes conjugués équinés et MPA (8 cas de cancer du sein en plus pour 10 000 AF). Cette même association diminue l'incidence du cancer du côlon (6 cas de cancer du côlon en moins pour 10 000 AF). Si l'on tient compte de la mortalité provoquée par ces 2 cancers, l'administration du THM aboutit à une certaine neutralité. Pour le cancer du côlon, les études ne permettent pas d'envisager l'utilisation du THM dans une stratégie d'hormono-prévention. Pour le cancer de l'ovaire, si la majorité des études conclut à l'absence d'augmentation de ce risque, certaines seraient en faveur d'une augmentation légère du risque, particulièrement avec les traitements œstrogéniques seuls ou estroprogestatifs séquentiels prolongés de plus de 10 ans. Au total, le médecin doit, avant de prescrire un THM, intégrer la balance bénéfice-risque, l'individualiser aux caractéristiques cliniques de sa patiente et faire partager sa décision tout en reconnaissant les incertitudes carcinologiques des THM prolongés.*

*Mots clés : ménopause, THM, hormones, cancer, sein, endomètre, côlon, ovaire*

#### **Déclaration publique d'intérêt**

Aucun conflit d'intérêt personnel.

Le GEMVI a reçu des dons des laboratoires Amgen, Bayer Schering healthcare, Besins International, Codepharma, Daïichi Sankyo, GlaxosmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Abbott-solvay pharma, Théramex.

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est un traitement efficace contre les symptômes climateriques, il prévient l'ostéoporose et les fractures ostéoporotiques. Il améliore la trophicité vulvo-vaginale [1].

Les principaux risques du THM sont, en fonction des molécules et des voies d'administration, l'augmentation du risque thrombo-embolique, les accidents vasculaires, cérébraux en particulier, et l'augmentation du risque de cancer du sein.

L'association THM et cancers a toujours fait l'objet de controverses mais le risque qui a été le plus médiatisé reste le risque de l'augmentation de l'incidence du cancer du sein. Cette médiatisation accordée à certains risques carcinologiques a déplacé vers le grand public le débat du pour ou contre le THM. Si l'association cancer du sein et THM est la plus discutée, les autres cancers gynécologiques (endomètre, ovaire), digestifs (côlon), pulmonaires et autres doivent faire l'objet d'études épidémiologiques pour vérifier que les THM ne sont pas délétères.

Dès 1997, la méta-analyse d'Oxford [2] précisait les niveaux relatifs et absolus de l'augmentation de l'incidence des cancers du sein avec les THM, ce qui n'a pas empêché l'augmentation des prescriptions de THM. Par contre, après la publication des résultats de l'étude WHI en 2002 [3], première grande étude prospective randomisée double aveugle contre placebo, l'utilisation du THM a largement diminué, parfois au-delà même de toute logique sans en particulier les réserves nécessaires à la validité externe de cette étude randomisée. La diminution de l'incidence des cancers du sein depuis cette diminution de prescription a relancé une polémique sur l'imputabilité des THM.

Plus de 8 ans après cette publication et les recommandations officielles de nos organismes de santé (ANAES-AFSSAPS-4), il est nécessaire de refaire le point sur :

- les relations entre THM et l'incidence des cancers (mammaires et pelviens en particulier),
- les conséquences qu'il faut tirer des études épidémiologiques et cliniques publiées avant et depuis,
- l'information à apporter aux patientes sur les risques du THM,
- afin de décider du choix final de prescrire un THM :
  - en fonction des molécules, des doses et des schémas de ce THM,
  - et en individualisant la balance bénéfico-risque.

## 1. THM ET CANCER DU SEIN

Cette association est la plus étudiée et plus de 1 000 références bibliographiques sont répertoriées dans Pubmed. Elle repose sur un rationnel expérimental (culture cellulaire, étude sur l'animal) de l'effet

des œstrogènes sur le développement des cancers du sein. Les études concernant les effets expérimentaux des progestatifs sont plus récentes.

Les effets biologiques des hormones en tant que facteurs de carcinogenèse reposent sur les études de biologie moléculaire, génétique (effets directs sur l'ADN, sur l'activation de facteurs oncogènes *c-myc*, *c-fos*, *ras*, synthèse de protéases, sur l'action sur la transcription des ARN des facteurs de croissance), cellulaire, études expérimentales *in vitro* et *in vivo*. L'effet autocrine et paracrine des œstrogènes a été démontré sur la culture de lignées cancéreuses ayant des récepteurs œstrogéniques (RE alpha+) du sein. Les œstrogènes agissent aussi sur la transcription des ARN de facteurs de croissance (EGF, IGF2) ou leurs récepteurs (IGF-R, EGF-R). Les œstrogènes sont souvent considérés non pas comme des facteurs mutagènes, mais mitogènes, et ils favorisent le développement vasculaire (angiogenèse). En fait, il semble que l'environnement hormonal intra-mammaire est différent de l'environnement sérique chez la femme et la notion d'action locale et de régulation locale, bien étudiée par Pasqualini [5], mérite des développements plus importants.

L'action hormonale est de plus variable selon l'état de la cellule ; ainsi, la progestérone inhiberait la progression du cycle des cellules épithéliales mammaires en phase G1 précoce. Par contre, elle accélérerait la fin de la phase G1. Dans le sein normal, la prolifération de l'épithélium mammaire est maximum au 20<sup>e</sup> jour du cycle et plusieurs études montrent une augmentation du nombre des mitoses en fin de phase lutéale [6]. Cet élément peut être considéré comme délétère. Il a été également évoqué la possibilité que le retrait progestéronique au niveau du cycle cellulaire favoriserait le phénomène d'apoptose [7]. À ce titre, l'arrêt périodique du traitement progestatif serait protecteur.

Le niveau d'œstradiol, tant en valeur plasmatique que sur des paramètres témoignant du niveau d'imprégnation œstrogénique a été corrélé au risque mammaire [8].

En 2003, les œstrogènes ont été inscrits sur la liste des carcinogènes [9]. Les mécanismes de la carcinogenèse incluent la stimulation de la croissance tissulaire ainsi que le métabolisme des œstrogènes en métabolites génotoxiques et mutagènes. L'action proliférative des œstrogènes passe principalement par les récepteurs nucléaires (récepteurs aux œstrogènes RE) dont il existe deux isoformes RE $\alpha$  et RE $\beta$ , codés par deux gènes différents et dont les effets biologiques sont différents. RE $\alpha$  est un activateur transcriptionnel. RE $\beta$  est un inhibiteur

de RE $\alpha$ . Les RE contrôlent la prolifération. Les métabolites issues de la voie 2OHE1 et de la méthylation (COMT) sont protecteurs (voie de la détoxification). Ceux issus de la voie 16 $\alpha$ OH exposent au risque de prolifération. La voie 4OHE1 inhibe la voie protectrice (inhibition de la détoxification). Les métabolites issues de cette voie sont génotoxiques et mutagènes du fait de la production anormale de quinones et d'adduits d'ADN. On touche ici la complexité des effets des œstrogènes et de leurs métabolites sur la carcinogénèse.

Une démonstration indirecte de l'effet des œstrogènes est que certaines molécules anti-œstrogéniques sur le sein ont un effet protecteur. Le tamoxifène et le raloxifène [10], utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein, ou proposés pour le traitement préventif sont des molécules qui modulent les récepteurs œstrogéniques, ce sont des SERMs. Ces SERMs ont démontré leur efficacité dans la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à risque et dans la prévention des rechutes en traitement néoadjuvant.

La progestérone favoriserait la maturation de la zone de jonction ductolobulaire, rendant moins sensible ces cellules jonctionnelles à l'action des carcinogènes. Les études *in vitro* ont montré une différence d'action des progestatifs sur certaines enzymes comme les sulfatases et sulfotransférases des cellules mammaires. Chaque molécule progestative pouvant avoir un effet différent, le gynécologue devra être réservé quand à l'assimilation d'une molécule selon sa classe. Ainsi au sein des Nor-prégnane, les molécules peuvent avoir des effets mammaires différents. Dans les études anglo-saxonnes, les traitements œstroprogestatifs associés à une augmentation de l'incidence des cancers du sein étaient essentiellement le MPA ou les dérivés estranes : NETA, Norgestrel ou Lévonorgestrel.

### **Études épidémiologiques relatant les effets du THM sur l'incidence du cancer du sein**

Les principales études épidémiologiques consacrées à cette association concordent sur l'augmentation de l'incidence du cancer du sein sous THM et attribuent aux progestatifs de synthèse une grande responsabilité.

#### *L'étude d'Oxford de 1997 [2]*

L'imputabilité du THM dans l'augmentation de l'incidence des cancers du sein paraît logique si l'on se réfère à cette étude (méta-analyse

ayant inclus 90 % de toutes les études épidémiologiques ; 52 705 femmes avec cancer du sein *versus* 108 411 sans cancer provenant de 51 études et de 21 pays, 34 % des utilisatrices ont suivi le THM plus de 5 ans).

Cette méta-analyse a montré que chaque année de ménopause (naturelle) retardée augmentait le risque de cancer du sein d'un risque relatif de 1,028 (IC : 1,021-1,034). Dans ce travail, chaque année de THM augmentait le risque de cancer du sein de 1,023 (IC : 1,011-1,036). Une certaine logique, celle qui permet de dire que le THM permet de gommer les années de ménopause est respectée. Les risques dépendent de la durée du THM.

*Tableau 1 - Risque absolu de cancer du sein (nombre de cas supplémentaires attribuables) en fonction de la durée de traitement [2]*

Début du THS à 50 ans et durée	R absolu / 1 000 femmes exposées	95 % IC
5 ans	2	1-3
10 ans	6	3-9
15 ans	12	5-20

D'autres études épidémiologiques qui correspondent à des études de cohorte, des méta-analyses et études cas-témoins ont permis de discuter ces résultats et entretenir le doute.

L'étude WHI, étude prospective, randomisée en double insu a, du fait de sa puissance interne, dominé l'information sur ce sujet dès 2002.

*En 2002, l'étude Women's Health Initiative - WHI [3]*

est interrompue dans le courant de sa sixième année après la mise en évidence d'une balance bénéfique/risque défavorable, notamment du fait d'une majoration des accidents cardiovasculaires et du risque de cancer du sein, ce dernier élément le plus médiatisé étant pour beaucoup de femmes (mais également pour beaucoup de médecins) la principale raison du refus ou de la limite dans la prescription du THM. La Women's Health Initiative (WHI) est une étude prospective randomisée contre placebo, débutée aux USA dès 1993, dans le but d'évaluer les bénéfices et les risques du traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause.

Cette étude (16 808 femmes de 50 à 79 ans dans 40 centres des USA ont été randomisées entre 1993 et 1998) a comparé 8 506 femmes traitées par 0,625 mg d'œstrogènes conjugués associés à 2,5 mg de médroxyprogestérone acétate (MPA) en schéma combiné-continu, à 8 102 femmes sous placebo.

Les objectifs essentiels étaient de suivre l'incidence de sept pathologies : la maladie coronarienne, les cancers du sein (soulignons que les femmes des deux groupes ont bénéficié d'une mammographie tous les ans) les accidents vasculaires cérébraux, les accidents thromboemboliques, les cancers de l'endomètre, du côlon et enfin les fractures ostéoporotiques avec en particulier les fractures du col du fémur.

Les auteurs avaient initialement fixé des limites concernant les risques des différentes pathologies étudiées, en particulier pour le cancer du sein. Ces limites ayant été franchies, après 5,2 années de suivi moyen, le comité de surveillance a décidé d'interrompre l'étude car la balance bénéfice-risque penchait plutôt du côté des risques.

Sans revenir dans le détail des facteurs explicatifs de l'augmentation du risque cardiovasculaire observée dans l'étude WHI, il est nécessaire de rappeler que l'âge moyen du début du THM était de 63 ans, que 2/3 des femmes étaient en surpoids, un tiers réellement obèses (BMI > 30), 35,3 % des femmes sous THM et 35,2 % des femmes sous placebo avaient un BMI entre 25-29. 34,2 % des femmes sous THM et 34 % des femmes sous placebo avaient un BMI supérieur à 30, soit une obésité importante. Un tiers des femmes étaient diabétiques. Il faut considérer également que plus de 35 % des femmes incluses dans les 2 groupes étaient traitées pour HTA. Le THM était une association orale combiné continu de 2 mg d'estradiol et de MPA (acétate de médroxyprogestérone). Pour la prévention de l'athérosclérose, Clarkson [11] a insisté sur le début précoce du THM (fenêtre d'intervention thérapeutique) et le fait que le MPA a, dans les études expérimentales, montré qu'il était le progestatif le plus athérogène. Il apparaît donc probable que le sur-risque cardiovasculaire de l'étude WHI soit la conséquence d'un traitement administré tardivement après le début de la ménopause chez des femmes trop âgées, potentiellement déjà à risque cardiovasculaire.

Dans l'étude WHI [3], les résultats de cette étude prospective randomisée objectivent un RR de 1,26 (IC : 1,00-1,59). Notons que le hazard ratio (HR) pour le cancer du sein est certes significatif mais limite avec le 1 comme borne inférieure de l'intervalle de confiance.

En risque absolu, il est observé 8 cancers du sein en plus pour 10 000 AF : 38 *versus* 30.

Tableau 2 - Risque du cancer du sein dans l'étude WHI (THM combiné ECE+MPA, continu)

WHI 2002 [3]	Nb	HR	IC (95 %)
Cancers du sein	290	1,26	1,00-3,25



Par ailleurs, si on comptabilise la balance des risques, il faut ajouter pour :

- les accidents cardiovasculaires (n = 286), un HR de 1,29 (1,02-1,63), soit 7 ACV/10 000 AF en plus (37 *versus* 30) ;
- les accidents cérébrovasculaires (n = 212), un HR de 1,41 (1,07-1,85), soit 8 AVC/10 000 AF en plus (29 *versus* 21) ;
- l'embolie pulmonaire (n = 101/10 000 AF), l'HR est de 2,13 (1,39-3,25).

Du côté des bénéfiques, les fractures du col du fémur (n = 106) ont un HR de 0,66 (0,45-0,98).

Par ailleurs concernant le risque mammaire, il est surprenant de constater dans l'étude WHI 2 [12] qui ne comporte qu'un traitement par œstrogènes conjugués équinés seuls (femmes hystérectomisées) que la tendance du risque du cancer du sein est inverse, non significative mais limite.

Tableau 3 - Risque de cancer du sein dans l'étude WHI avec ECE seuls [12]

WHI 2004	Nb	HR	IC (95 %)
Cancers du sein	218	0,77	0,59-1,01

Exprimé en nombre absolu, le nombre de cancers du sein observé pour 10 000 AF a été de 26 dans le groupe CEE 0,625 mg *versus* 33 pour le groupe placebo, soit une diminution de 7 cancers du sein pour 10 000 AF.

Il était légitime, compte tenu des 19 accidents graves supplémentaires de l'étude WHI1 [3] dans le groupe traitement (170 *versus* 151) d'arrêter cette étude prospective randomisée. Nous ne pouvons pas ne pas nous poser certaines questions.

- La population concernée par le traitement a-t-elle été bien choisie ? La réponse est non et une des conséquences évidentes de la WHI est qu'il ne faut pas débiter un THM oral avec le MPA chez des femmes déjà ménopausées depuis plus de 10 ans, surtout si elles ont des facteurs de risques cardiovasculaires : obésité (34,2 % de BMI > 30), HTA (35,7 %), diabète (4,4 %). La ré-analyse du groupe de femmes de 50 à 60 ans fait changer les conclusions de l'étude WHI. La notion de fenêtre d'intervention thérapeutique fait rediscuter l'intérêt du THM.

- Le THM prescrit était-il le bon choix ? Nous reverrons que la prescription d'hormones bio-identiques (estradiol 17 $\beta$ , progestérone naturelle ou son isomère) et l'application des œstrogènes par voie percutanée ou transdermique permet de diminuer les risques de cancers du sein et les risques thromboemboliques.

*L'étude Million women study (MWS) [13]*

Cette étude publiée en 2003 a impressionné les médias par le nombre de femmes incluses, mais les experts ont critiqué le fait de l'hétérogénéité de la population étudiée et des biais inhérents à cette étude. 1 084 110 femmes de 50-64 ans (UK) ont été recrutées de 1996 à 2001 dans le cadre de la campagne de dépistage du cancer du sein NHSBSP. Par questionnaire, une analyse des THM (50 % d'utilisatrices) a pu être faite. Les auteurs ont colligé 9 364 cancers du sein invasifs (m = 2,6 ans) responsables de 637 décès par cancer du sein (m = 4,1 ans). Quand on compare les résultats des femmes sous THM *versus* l'absence de THM, on note que le risque de cancer du sein est significativement augmenté : RR = 1,66 (1,58-1,75) ainsi que le risque de décès par cancer du sein : RR = 1,22 (1,00-1,48). Après l'arrêt du THM, les risques de cancer du sein sont les mêmes que la population sans traitement : RR = 1,01 (0,94-1,09). De plus la MWS a permis de souligner une fois de plus le rôle délétère de certains progestatifs. Ceci est démontré en comparant les traitements œstrogéniques seuls aux traitements œstroprogestatifs.

*Tableau 4 - Risque de cancer du sein dans l'étude MWS [13]*

MWS	RR	IC 95 %
Œstrogènes seuls	1,30	1,21-1,40
Œstroprogestatifs	2,00	1,88-2,12

Dans l'étude MWS, le risque attribuable de cancers du sein est de 19 cas supplémentaires pour 10 000 AF avec le traitement œstroprogestatif et de 5 cas supplémentaires avec le traitement œstrogénique seul.

Après la publication de la *Million women study*, a été fait état de 20 000 cancers du sein attribuables au THM et aux progestatifs, en particulier chez les femmes de 50 à 64 ans pour les dix dernières années au Royaume-Uni.

À la lumière de ces résultats variables selon les molécules, il est intéressant de voir les résultats de l'étude épidémiologique de l'éducation nationale (E3N).

*En France, l'étude épidémiologique de l'éducation nationale - E3N [14],*

même si elle ne permet pas un niveau de preuve comparable à celui des essais d'intervention randomisés, a l'intérêt de concerner une large population de femmes suivies en début de ménopause. Cette étude concerne 98 997 femmes nées entre 1925 et 1950 qui ont répondu, depuis juin 1990, à un autoquestionnaire envoyé tous les 2 ans. Les informations sur l'utilisation des THM ont été enregistrées pour la première fois en janvier 1992. Elles concernaient les différents types de traitement mais non leurs doses. Les inclusions ont intéressé les femmes qui étaient ménopausées lors de la 1<sup>re</sup> réponse au questionnaire de juin 1990 et les patientes dont la ménopause est survenue en cours de suivi. Les femmes n'ayant rempli que le premier questionnaire ont été exclues, ainsi que les femmes initialement traitées lorsque le THM avait été débuté plus d'une année avant l'inclusion (soit 10 869 femmes).

L'analyse publiée porte donc sur 54 548 femmes, ce qui correspond à 315 086 années-femmes (AF). L'âge moyen était de 52,8 ans, ce qui est proche de nos prescriptions en début de ménopause et le suivi moyen a été de 5,8 ans. Sur l'ensemble de la population, 29 420 femmes prenaient un THM (soit 54 % d'utilisatrices, ce qui correspond à un pourcentage supérieur à celui de la population française en général), avec une durée moyenne de traitement de 2,8 ans. 25 128 femmes ne prenaient pas de THM. Il est de plus important de noter que le profil des femmes traitées était très différent de celui des femmes ne prenant pas de THM, en ce qui concerne les principaux facteurs de risque de cancer du sein : âge de la ménarche, âge de la ménopause, le niveau d'études et l'utilisation de contraception orale. Parmi les femmes traitées, 22 % d'entre elles, en raison d'un antécédent d'hystérectomie n'ont pris que des œstrogènes seuls, soit 6 472 femmes. 22 948 femmes recevaient une association œstroprogestative, dont pour 6 150 d'entre elles de la progestérone micronisée (26,8 %). Les autres progestatifs ont été regroupés en différenciant les dérivés de la progestérone (67,9 %) et les dérivés de la testostérone (7,6 %).

Au cours du suivi, 948 cancers du sein ont été colligés, dont 55 avec l'association œstrogène et progestérone micronisée (les 168 carcinomes *in situ* n'ont pas été pris en compte). Le risque relatif

de cancer du sein chez les femmes traitées dans leur ensemble est de 1,2 (IC 95 % 1,1-1,4). Avec les œstrogènes seuls, l'augmentation est non significative : RR = 1,1 (0,8-1,6), ce qui est un résultat comparable à celui de la WHI 2, mais non à la MWS. Avec les œstroprogestatifs, les auteurs notent une augmentation significative du risque relatif à 1,3 (1,1-1,5). Cependant, quand les auteurs distinguent la progestérone micronisée des autres progestatifs, ils notent une différence en termes de risque relatif, avec pour les progestatifs de synthèse un risque relatif de 1,4 (1,2-1,7) et de 0,9 (0,7-1,2) pour la progestérone micronisée, c'est-à-dire non significative.

Tableau 5 - Risque de cancer du sein dans l'étude E3N [14] : effet durée en fonction de la voie d'administration des œstrogènes et du type de progestatif

Étude E3N	< 2 ans	2-4 ans	≥ 4 ans	p
	N ; RR (IC 95 %)	N ; RR (IC 95 %)	N ; RR (IC 95 %)	
Œstrogènes cutanés + P micronisée + P synthèse	26 ; 0,9 (0,6-1,4)	13 ; 0,7 (0,4-1,2)	16 ; 1,2 (0,7-2,0)	0,9 0,3
	95 ; 1,6 (1,3-2,0)	57 ; 1,4 (1,0-1,8)	35 ; 1,2 (0,8-1,7)	
Œstrogènes oraux + P synthèse	36 ; 1,2 (0,9-1,8)	27 ; 1,6 (1,1-2,3)	17 ; 1,9 (1,2-3,2)	0,07
Tous THM	185 ; 1,2 (1,0-1,5)	115 ; 1,2 (1,0-1,5)	72 ; 1,2 (0,9-1,6)	0,7
Œstrogènes seuls	18 ; 1,4 (0,8-2,2)	10 ; 1,4 (0,7-2,6)	1 ; 0,3 (0,1-1,8)	0,4

Les résultats de l'étude E3N objectivent que le risque n'apparaît pas majoré avec les associations estradiol + progestérone ou + dydrogestérone, contrairement aux associations estradiol + progestatifs de synthèse. Cependant aucune étude prospective randomisée contre placebo n'a validé ces résultats.

En conclusion, toutes les études épidémiologiques sont concordantes sur le fait que l'association pour le THM des œstrogènes et des progestatifs de synthèse augmente l'incidence du cancer du sein. Le THM a un rôle promoteur mais non inducteur du cancer du sein et le fait d'arrêter le THM réduit rapidement le niveau du risque après 2 à 5 ans d'arrêt du THM.

Certains points de cette association cancers du sein et THM méritent d'être discutés.

**a) Le THM modifie la répartition des types histologiques des cancers du sein**

Le THM favorise l'augmentation des cancers lobulaires et ducto-lobulaires. Ces résultats sont rapportés dans l'étude E3N [14]. L'étude de Li en 2008 [15] confirme cet effet : le RR est de 2,7 (95 % 1,7-4,2) pour les cancers lobulaires et de 3,3 (2,0-5,7) pour les cancers ductolobulaires et ce uniquement pour les THM de plus de 3 ans.

**b) Effets des molécules**

La publication de la WHI 2 en avril 2004 [12], qui ne comportait que l'administration d'œstrogènes chez des femmes hystérectomisées, a apporté un éclairage nouveau : dans cette étude, les œstrogènes seuls (CEE) diminuaient de 7/10 000 AF le nombre de cancers du sein avec un RR à 0,77 (0,59-1,01). Ceci venait conforter des données antérieures sur la notion d'un risque plus faible avec les œstrogènes seuls par rapport aux œstroprogestatifs, tant au plan mammaire que cardiovasculaire. Les œstrogènes conjugués équinés sont différents de l'estradiol 17β et peuvent contenir des molécules à effet modulateur des récepteurs œstrogéniques (présence de SERM dans les ECE).

L'effet des progestatifs sur le tissu mammaire doit faire l'objet d'études spécifiques. Chaque molécule de progestatif devrait faire l'objet d'une étude spécifique sur le tissu mammaire.

**c) Effets des schémas thérapeutiques**

Pour les traitements œstroprogestatifs, les traitements combinés semblent augmenter plus l'incidence que les traitements séquentiels [16], le rationnel de l'effet délétère des progestatifs de synthèse semble donc maintenu avec comme conséquence pour diminuer le risque de cancer du sein de privilégier la progestérone bio-identique ou son isomère et en cas de traitement progestatif de synthèse de limiter la dose ou de choisir la rétrogestérone. Les premières publications sur l'effet pro-apoptotique de l'arrêt du progestatif au moins 48 heures par cycle de traitement n'ont pas été confirmées ultérieurement.

**d) Le cancer du sein survenant sous THM est-il de meilleur pronostic ?**

Le pronostic des cancers du sein est plus souvent meilleur dans les études pour les femmes sous THM. Sous THM, on observe plus de cancers lobulaires et plus de cancers exprimant le récepteur aux œstrogènes. Dans les années 90, de nombreuses études ont insisté sur le meilleur pronostic : Colditz en 1995 [17] écrivant que sous THM, les cancers du sein étaient plus petits, mieux différenciés, avaient des

récepteurs œstrogéniques positifs et étaient donc de meilleur pronostic. Willis en 1996 [18], dans une étude prospective faite aux USA pendant 9 ans rapportait 1 469 décès par cancer du sein, dans une cohorte de 422 373 femmes post-ménopausées avec une diminution significative des décès sous THM : RR = 0,84 (IC : 0,75-0,94).

Les résultats de la WHI sont discordants avec une histologie identique mais un stade et un grade de moins bon pronostic. Les cancers du sein étaient plus étendus  $1,7 \text{ cm} \pm 1,1$  *versus*  $1,5 \text{ cm} \pm 0,9$   $p = 0,04$  et plus avancés en stade régional ou métastatique : 25,4 % *versus* 16,0 %,  $p = 0,04$  [19].

Plus récemment, Newcomb [20] a de nouveau montré une diminution de la mortalité chez les femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein sous THM, avec un HR de 0,73 (0,59-0,91) et pour les THM de plus de 5 ans un HR de 0,60 (0,43-0,84).

#### e) L'effet de la fenêtre d'intervention thérapeutique

Cette fenêtre d'intervention thérapeutique privilégie la prescription du THM rapidement après l'instauration de la ménopause avant que les plaques d'athérosclérose soient présentes [11]. Le risque coronarien n'apparaissait pas majoré lorsque le traitement est initié dans les 10 premières années de la phase post-ménopausique chez une femme sans facteur de risque majeur. Néanmoins, ce concept semble ne pas devoir s'appliquer au risque de cancer du sein attribuable au THM. Prentice [21] a rapporté dans l'étude WHI une augmentation du risque de cancer du sein plus marquée lorsque le THM était initié dans les 5 premières années post-ménopausiques que lorsqu'il était débuté à distance [21]. Le risque de cancer est majoré lorsque le THM était débuté dans les 5 premières années post-ménopausiques, ce qui n'était pas le cas lorsqu'il était initié à distance, après 5 ans de ménopause (1,77 [1,07-2,93] *versus* 0,99 [0,74-1,31],  $p = 0,03$ ).

Dans l'étude E3N [22], ce risque de cancer apparaît également variable selon le moment d'initiation du traitement par rapport à la ménopause, bien qu'avant tout fonction du type de THM utilisé. Pour cette analyse, les auteurs ont retenu 1 726 cancer du sein au cours d'un suivi de 8,1 années représentant 433 647 personnes/années.

- Lorsque seules les utilisatrices récentes d'un THM étaient prises en compte (sans préjuger du type de THM), le risque de cancer du sein associé au THM était de 1,61 [IC 95% : 1,43-1,81]. Lorsque le THM était débuté dans les 3 premières années post-ménopausiques, le risque était significativement différent du

- risque de cancer observé lorsque le THM était débuté après 3 ans de ménopause (HR = 1,35 [1,13-1,63],  $p = 0,07$ ).
- Cette notion de fenêtre d'intervention n'était pas retrouvée pour les utilisatrices de l'association estradiol + progestérone, tout au moins pour une durée de traitement de moins de 5 ans. Pour les traitements prolongés, le risque de cancer du sein apparaît majoré lorsque l'association estradiol + progestérone a été initié dans les 3 premières années de la ménopause, contrairement aux traitements débutés plus tardivement, après 3 ans. Il faut néanmoins noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes, possiblement en raison du faible nombre de cancers du sein observés chez les femmes traitées tardivement et pendant une durée prolongée (HR = 1,47 [1,11-1,95] *versus* 0,89 [0,50-1,89] ;  $p = 0,11$  pour une durée de 5-10 ans et HR = 1,92 [1,34-2,74] *versus* 0,97 [0,36-2,62] ;  $p = 0,20$  pour une durée > 10 ans).
  - Pour l'association estradiol + dydrogestérone, le risque de cancer du sein n'est pas augmenté quel que soit le moment d'initiation du THM et même pour des durées de traitement de plus de 10 ans, mais avec là également un faible nombre de cancers du sein chez les femmes traitées à distance de la ménopause.
  - Pour l'association estradiol + progestatif de synthèse, on retrouve par contre un risque plus élevé ( $p = 0,04$ ), en particulier pour des traitements de courte durée ( $\leq 2$  ans), lorsque le traitement est débuté dans les 3 premières années (HR = 1,89 [1,53-2,54]) que lorsqu'il est initié plus tardivement (HR = 1,02 [0,59-1,78]). Cette différence tend ensuite à s'atténuer avec une augmentation du risque de cancer du sein avec la durée du traitement dans les 2 groupes (traitement précoce et tardif). Rappelons que les cliniciens ont conscience de certaines difficultés pour dater précisément le début de la ménopause.

**f) Effet du THM dans la pertinence du dépistage du cancer du sein par les mammographies**

Le THM réduit la pertinence des mammographies de dépistage en augmentant la densité mammaire [19]. On peut donc craindre plus de cancers du sein d'intervalle, mais il n'y a pas lieu de réduire la périodicité des mammographies chez la femme sous THM.

**g) Diminution de l'incidence des cancers du sein depuis la diminution des prescriptions des THM [23]**

La mise en évidence au cours de ces dernières années dans plusieurs pays européens, comme aux USA, d'une baisse de l'incidence des cancers du sein a conduit à soulever l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre arrêt du traitement hormonal de ménopause et baisse du cancer du sein. Notons que la baisse de l'incidence des cancers du sein a été observée dans plusieurs pays et notamment aux USA dès le début des années 2000, alors même que les résultats des études WHI et MWS n'étaient pas encore publiés, ce qui a pu faire évoquer un effet de saturation des programmes de dépistage organisés. Néanmoins cette diminution semble s'accroître après 2003-2004, et notamment dans les pays où à la fois la pénétrance du THM était la plus importante et où son utilisation a le plus chuté après 2003. Ainsi, c'est en Allemagne, en Belgique, en Suisse, en France (Lallemant [24]) ou aux USA que la diminution de l'incidence du cancer du sein a été la plus forte, de - 9 % à - 22 % en moyenne sur des périodes d'observation de 3 à 4 ans. C'est aussi dans ces pays que la pénétrance des THMs était la plus élevée (jusqu'à 40 à 50 % des femmes traitées entre 50 et 60 ans au début des années 2000) et où la chute des prescriptions a été la plus marquée. À l'inverse, la diminution de l'incidence du cancer du sein apparaît beaucoup plus faible dans des pays comme les Pays-Bas, l'Espagne ou l'Italie, où le pourcentage de femmes ménopausées traitées, même avant 2003, était inférieur à 10-15 %. Pour les pays nordiques (Suède [23], Norvège), cette relation apparaît moins nette ou plus progressive, ce qui peut conduire à soulever le rôle d'autres facteurs que le seul THM. La diminution d'incidence du cancer du sein actuellement rapportée touche avant tout la tranche d'âge 50-59 ans, et concerne surtout les tumeurs RE+/RP+ (pas de variation, voire augmentation des RE- et surtout des RP-). Peu de données sont encore disponibles sur les variations d'incidence en fonction des types histologiques et l'étude suédoise récente semble ne pas devoir confirmer une diminution des lobulaires invasifs [23]. Enfin dans son rapport d'avril 2010, l'InVS [33] signale que son modèle ne détecte pas encore de diminution de l'incidence des cancers du sein.

En conclusion, le THM fait poser la question de son influence sur l'augmentation de l'incidence du cancer du sein. Nous avons vu que de nombreux facteurs intervenaient dans cette relation et que l'imputabilité n'était pas évidente. Quoi qu'il en soit, la prescription d'un THM doit intégrer cette notion et le médecin devra choisir pour sa patiente les molécules, les schémas les plus adaptés. C'est ce qui est fait en pratique comme l'a montré l'étude MISSION [25].



## II. THM ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Pour le cancer de l'endomètre, l'action proliférative des œstrogènes est éloquent et l'action protectrice de la progestérone et des progestatifs apparaît prouvée.

Le cancer de l'endomètre est le deuxième cancer de la femme après le cancer du sein, avec une mortalité stable depuis vingt ans. C'est le 9<sup>e</sup> cancer féminin pour les décès.

L'Institut de veille sanitaire a en 2008 fait le point en France des cancers de l'endomètre. L'estimation faite pour l'an 2005 est de 5 574 cancers du corps utérin responsables de 1 800 décès [26]. Le taux de mortalité standardisé est de 2,3 pour 100 000 AF. Le pronostic est jugé favorable avec une survie à 5 ans en Europe de 75 %, voire de 93 % pour les stades I. Pour 2010, le nombre estimé de cancers du corps utérin est de 6 563 cas et de 1 900 décès [33].

Une femme de 50 ans a, durant son espérance de vie, une probabilité de développer un cancer de l'endomètre de 2,5 % et une probabilité d'en mourir de 0,3 %.

C'est en 1976 aux États-Unis qu'a été décrite l'augmentation des cancers de l'endomètre induits par les traitements œstrogéniques seuls.

Grady [27] en 1995 a bien évalué le risque de cancer de l'endomètre avec le traitement œstrogénique seul. Le RR est de 1,4 après 1 an d'utilisation, il s'élève à 4,3 pour 5 ans d'utilisation pour atteindre 9,5 (IC 95 % : 7,4-12,3) pour une utilisation supérieure à 10 ans.

L'augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre a fait modifier les prescriptions aux USA et le THM a ensuite associé un œstrogène à de la progestérone ou un progestatif.

L'association œstroprogestative n'augmente pas le risque de cancer de l'endomètre dans la méta-analyse de Grady [27] puisque le risque relatif est de 0,4 (IC 95 % : 0,2-0,6), mais ce résultat n'est pas retrouvé dans toutes les études. Pour l'étude d'intervention WHI [5], avec les traitements associant ECE+MPA le RR est de 0,83 (0,47-1,47), le nombre de cancers de l'endomètre observés étant de 47. En calcul de risque attribuable au THM, l'étude WHI [5] note une diminution d'un cas de cancer de l'endomètre pour 10 000 AF avec le THM combiné alors que l'évaluation du risque sous œstrogènes seuls est de 10 cas de cancers de l'endomètre en plus pour 10 000 AF.

Dans l'étude MWS [28] publiée en 2005, le risque relatif de cancer de l'endomètre était, par rapport aux non utilisateurs,

– augmenté avec le traitement œstrogénique seul (RR = 1,45 [1,02-2,06] ; p = 0,04) ;

– réduit par le THM combiné continu (RR = 0,71 [95 % CI 0,56-0,90] ; p = 0,005).

Dans la MWS, il n’y a pas d’augmentation du risque de cancer de l’endomètre avec l’association œstroprogestative. Notons dans cette étude que le risque de cancer de l’endomètre est augmenté avec la tibolone.

La durée de la séquence progestative est très importante, 12 à 14 jours semblent être le minimum pour arrêter le cycle de stimulation de l’endomètre, l’augmentation des doses d’œstrogènes nécessite une dose plus forte de progestérone, l’effet protecteur des progestatifs sur l’endomètre est indépendant de la survenue d’une hémorragie de privation [29]. Il faut dans les études concernant cette association s’assurer de la bonne observance de la prise du progestative lorsque la prise d’œstrogènes et de progestérone ou progestatifs est dissociée.

Dans l’étude cas-témoins de Beresford [30], le RR est de 1,3 (0,8-2,2) lorsque les progestatifs sont prescrits plus de 10 jours par mois.

La durée du THM semble modifier le risque de cancer de l’endomètre. Même avec des séquences progestatives de plus de 10 jours par mois, Beresford trouve une augmentation significative du risque de cancer de l’endomètre pour les THM de plus de 5 ans. Après plus de 5 ans de THM, même avec une séquence progestative de plus de 10 jours, le risque relatif augmente à 2,7 (95 % IC, (1,2-6,0)).

Les cancers observés sont plus souvent bien différenciés et de meilleur pronostic avec un diagnostic souvent plus précoce chez ces femme bien surveillées.

*Tableau 6 - Risque de cancer de l’endomètre en fonction de la durée d’administration du progestatif (Beresford 1997)*

	Nb de cas	Nombre de témoins	Odds ratio (ajusté)
Pas de THM	270 (84,4 %)	593 (86,8 %)	1,0
Progestatifs < 10 jours/mois	25 (7,8 %)	26 (3,8 %)	3,1 (1,7-5,7)
Progestatifs : 10 à 21 jours/mois	25 (7,8 %)	64 (9,4 %)	1,3 (0,8-2,2)

En calcul de risque attribuable au THM, l’étude WHI [3] note une diminution d’un cas de cancer de l’endomètre pour 10 000 AF avec le THM combiné alors que l’évaluation du risque sous œstrogène seuls est de 10 cas de cancers de l’endomètre en plus pour 10 000 AF.

Tableau 7 - Risques de cancers de l'endomètre en fonction des durées du THM (Beresford 1997)

Durée du THS	Nb de cas	Nombre de témoins	Odds ratio (ajusté)
Pas de THS	337 (87,3 %)	685 (89,0 %)	1,0
Utilisateurs :			
P : 10-21 j/mois			
6-59 mois	12 (3,1 %)	48 (6,2 %)	0,7 (0,4-1,4)
≥ 60 mois	12 (3,1 %)	15 (1,9 %)	2,7 (1,2-6,0)

Au total, l'utilisation d'un THM combiné n'est pas associée à un sur-risque de cancer de l'endomètre pour des durées d'utilisation limitées à 5 ans.

Deux études récentes modulent les résultats des risques liés au THM en fonction des progestatifs :

Jaakkola en 2009 [31] a constaté en risque absolu 6 cancers de l'endomètre en plus (110 *versus* 104) pour les 45 560 femmes ayant suivi un THM séquentiel. Cette étude met clairement en évidence une diminution significative du risque de cancer de l'endomètre pour les traitements combinés. Les auteurs finlandais démontrent que le THM combiné réduit le risque de cancer de l'endomètre de façon significative pour les TMH combinés prescrits pendant 3 à 10 ans. Pour les 1 807 femmes de la série finlandaise, ayant pris un THM combiné plus de 10 ans le RR est de 0,32 mais non significatif car il n'est observé qu'un cancer de l'endomètre (*versus* 3 attendus). Ces faibles effectifs ne permettent pas de conclure. Concernant le type de progestatif, trois molécules ont pu être analysées car prescrites à un nombre suffisant de patients : ce sont le NETA (44 % des progestatifs oraux), le MPA (27 %) et la dydrogestérone (12 %). Les auteurs ont pris la précaution de faire des analyses de groupe homogène et les femmes ayant changé de THM (de séquentiel en combiné ou de type de progestatifs) ont été classées dans un groupe dit mixte. Il n'y a pas dans cette étude de différence en fonction du type de progestatif.

Dans l'étude E3N [32] présentée au congrès de la Société européenne de ménopause (EMAS, Londres 2009), et contrairement aux résultats pour le sein, un THM associant estradiol et progestérone naturelle entraîne une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (HR = 1,80 [95 % IC 1,22-2,68]). Ces résultats (non encore publiés) ne sont pas retrouvés pour les schémas thérapeutiques basés sur un autre progestatif que la progestérone naturelle, qu'il s'agisse de la dydrogestérone (HR = 0,77 [0,42-1,40]) ou des progestatifs

pregnanes ou norpregnanes (HR = 0,78 [0,50-1,22]). Rappelons qu'à la posologie de 200 mg/j (posologie des schémas **séquentiels**), la progestérone naturelle est insuffisante pour entraîner une transformation sécrétoire de l'endomètre. Une aménorrhée est souvent présente s'accompagnant d'un endomètre le plus souvent atrophique ou quiescent avec absence de mitose, ce qui est souvent bien accepté (car demandé) par une majorité de patientes. Les habitudes de prescription (surtout dans les années 1990-2000) font également que beaucoup de femmes n'ont parfois reçu que 10 jours/mois de progestérone (en référence à la durée de prise en périménopause), ce qui est insuffisant surtout lorsque les œstrogènes sont administrés en continu. Au vue des données de l'étude E3N, on ne peut écarter formellement un manque de puissance possible de la progestérone naturelle comparativement aux autres progestatifs pour protéger l'endomètre.

En conclusion, la durée du traitement progestatif est corrélée à la diminution du risque de cancer de l'endomètre. Pour les traitements séquentiels, la durée d'administration des progestatifs ou de la progestérone doit être au mieux de 14 jours par mois. En cas de doute : utilisation de la progestérone micronisée, doute sur l'observance, THM prolongés plus de 5 ans, une surveillance endométriale spécifique (échographie, pipelle de Cornier) peut être discutée. Ce suivi apparaît d'autant plus nécessaire qu'il existe des facteurs de risque de cancer de l'endomètre, comme l'obésité.

### III. THM ET CANCER DU CÔLON

En France, pour 2010, le nombre de nouveaux cas de cancers du côlon a été estimé par l'InVS [33] à environ 40 000 cas : 21 066 chez les hommes et 18 930 chez les femmes, ce qui représente environ 15 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année, et situe ce cancer au troisième rang de la pathologie cancéreuse pour les deux sexes confondus après le cancer du sein et le cancer de la prostate, et avant le cancer du poumon [34]. Le cancer du côlon est donc le 2<sup>e</sup> cancer en incidence des cancers de la femme [33]. La mortalité en est de 43 %, soit 8,3 décès pour 100 000 AF en taux standardisé monde.

Seulement 3 % de l'ensemble de ces cancers sont diagnostiqués avant l'âge de 45 ans. La proportion des cas diagnostiqués après 75 ans

est plus élevée chez la femme (45 %) que chez l'homme (32 %). L'âge moyen au moment du diagnostic est de l'ordre de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes [35].

L'estimation pour 2010 du nombre de décès par cancer colorectal est de 8 207 chez les femmes, rappelons que l'estimation InVS [33] des décès par cancer du sein est pour 2010 de 11 289. Le cancer colorectal est au deuxième rang de la mortalité par cancer pour les deux sexes confondus après le cancer bronchique [34]. Chez la femme, il se situe au deuxième rang de la mortalité par cancer après le cancer du sein.

Le début de la campagne de dépistage organisée devrait s'accompagner d'une augmentation de l'incidence même si la chute de prescription du THM peut être elle-même responsable d'une telle augmentation. En effet, l'étude WHI a objectivé une diminution significative du risque relatif et du nombre absolu de cancers du côlon.

## Plausibilité biologique

La muqueuse colique normale et un certain nombre de cancers colorectaux expriment effectivement les récepteurs aux œstrogènes.

L'expression des récepteurs hormonaux a également été observée *in vitro* dans différentes lignées cellulaires de cancer colique. Surtout, une diminution de la prolifération cellulaire et un effet pro-apoptotique ont été observés en cas d'exposition de ces cellules à un œstrogène (en particulier par l'action sur le récepteur bêta). Ces effets ont pu être rattachés à une modulation de l'expression des protéines de régulation du cycle cellulaire et en particulier à l'induction de l'expression de la protéine p21<sup>Cip1</sup> responsable d'un blocage des cellules en phase G1. L'effet protecteur des œstrogènes a également été observé *in vivo* dans différents types de modèles animaux, en particulier dans un modèle murin de polypose, les souris Min qui présentent une invalidation de l'équivalent murin du gène APC et développent spontanément de nombreux polypes adénomateux au niveau du tube digestif. Ainsi, alors que l'ovariectomie est associée à une augmentation significative du nombre de lésions néoplasiques digestives spontanées observées chez ces animaux, la supplémentation en œstradiol des femelles ovariectomisées au moyen d'un dispositif implanté sous la peau permet de diminuer l'incidence de ces lésions et de la « ramener » à celle des souris Min non ovariectomisées. D'autres mécanismes sont bien entendu évoqués et il existe très peu de données dans la littérature concernant l'impact spécifique des progestatifs sur la carcinogenèse colorectale.

## Études épidémiologiques

De nombreuses études épidémiologiques observationnelles ont évalué l'impact du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur le risque de cancer colorectal. Une excellente revue des études disponibles a été récemment publiée par la *British Menopause Society* [36]. Le risque relatif de cancer colorectal était voisin de 1 pour la majorité des 9 **études de cohorte** publiées. Une diminution significative de ce risque était cependant observée dans les 2 études incluant le plus grand effectif d'individus [37, 38]. Ainsi, 897 décès par cancer colique étaient recensés au sein d'une cohorte de 422 373 femmes ménopausées participant à l'étude américaine CPS-II (*Cancer Prevention Study*) à l'issue d'un suivi de 7 ans [38]. Le risque de décès par cancer colorectal était significativement plus faible chez les femmes ayant reçu un traitement hormonal substitutif (RR = 0,71 ; IC95 % : 0,61-0,83). La diminution de ce risque était plus marquée chez les femmes en cours de traitement (RR = 0,55 ; IC 95 % : 0,40-0,76) que chez les femmes antérieurement traitées ( $p = 0,0001$ ), et corrélée à la durée du traitement [RR = 0,81 (IC 95 % : 0,63-1,03)] pour un traitement d'une durée  $\leq 1$  an ; RR = 0,54 (IC 95 % : 0,39-0,76) pour une durée de traitement  $\geq 11$  ans]. Elle restait significative après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels en analyse multivariée.

Dans la cohorte de 59 000 infirmières américaines ménopausées (*Nurses' Health Study*), il existait une diminution significative de l'incidence des cancers colorectaux chez les femmes recevant de l'hormonothérapie substitutive au moment de l'analyse (90 cas incidents dans ce groupe - suivi de 170 170 années/femme (AF) - *versus* 262 dans le groupe des femmes n'ayant jamais eu de traitement hormonal substitutif - suivi de 289 589 AF - RR = 0,65 ; IC 95 % : 0,50-0,83), sans impact de la durée du traitement sur la diminution du risque (Grodstein *et al.* [37]). L'effet protecteur du traitement hormonal était moins marqué chez les femmes antérieurement traitées et disparaissait pour les femmes ayant interrompu leur traitement depuis plus de 5 ans. Dans cette cohorte, le traitement hormonal en cours était également associé à une diminution significative du nombre de polypes adénomateux distaux (rectum et côlon sigmoïde) de taille supracentimétrique (73 cas incidents dans le groupe des femmes traitées au moment de l'analyse *versus* 128 cas incidents dans le groupe de femmes n'ayant jamais été soumises à ce traitement ; RR = 0,72 ; IC 95 % : 0,54-0,96).

En ce qui concerne les **études cas-témoins**, une réduction significative du risque relatif de cancer colorectal de l'ordre de 20 % à 40 %

était observée dans 6 des 15 études publiées ; une réduction non significative de ce risque était observée dans 2 autres études.

Dans la méta-analyse de Hébert-Croteau [39] qui portait sur 20 études épidémiologiques observationnelles publiées avant 1996, il existait une diminution de 15 % du risque de cancer colique chez les femmes ayant eu ou en cours de traitement hormonal substitutif par rapport aux femmes n'en ayant jamais eu (RR = 0,85 ; IC 95 % : 0,73-0,99). L'effet protecteur du traitement était plus prononcé chez les femmes traitées au moment de l'analyse ou ayant interrompu leur traitement depuis peu (RR = 0,69 ; IC 95 % : 0,52-0,91) et chez les femmes traitées pendant une durée de plus de 5 ans (RR = 0,73 ; IC 95 % : 0,53-1,02). Ces résultats sont concordants avec ceux de la méta-analyse de Nanda *et al.* qui concluait à une diminution de 33 % du risque relatif de cancer colique chez les femmes avec traitement hormonal substitutif en cours ou interrompu depuis moins de 1 an (RR = 0,67 ; IC 95 % : 0,59-0,77) [40]. Dans ce travail, une diminution significative du risque de cancer colique n'était observée que dans ce sous-groupe de femmes (pas d'impact du traitement hormonal substitutif si l'on considère l'ensemble des femmes ayant reçu ce traitement) et l'amplitude du bénéfice n'était pas influencée par la durée du traitement. Enfin, le traitement hormonal substitutif n'avait pas d'impact sur l'incidence des cancers du rectum.

Notons que la voie d'administration transdermique semble plus active que la voie orale dans une étude cas-témoins canadienne de Csizmadí [41]. Des données génotypiques (polymorphismes du gène de la 5, 10 - MéthylèneTétraHydroFolate Réductase-MTHFR notamment) pourraient interférer avec l'impact du traitement hormonal substitutif vis-à-vis du risque de cancer colorectal [42].

Dans une étude récente de DeLellis Henderson [43], les auteurs notent une diminution significative du risque de cancer du côlon (RR = 0,64 (CI) : 0,51-0,80) avec un effet bénéfique pour la durée du THM de 5 à 15 ans. Cette étude est intéressante car en Californie, parmi les enseignants, le dépistage du cancer du côlon est très développé. Dans cette étude, l'effet bénéfique est également observé avec les ECE (RR = 0,59 ; 95 % CI : 0,45-0,77), ce qui est discordant de l'étude d'intervention WHI 2. Dans cette étude, les femmes qui avaient un antécédent familial de 1<sup>er</sup> degré de cancer colique étaient protégées par le THM (RR = 0,45 ; 95 % CI : 0,26-0,78). Pour les femmes sans antécédent familial de cancer colique le RR était de 0,71 (IC : 0,56-0,90).

Parmi les **études d'intervention**, aucune n'a évalué spécifiquement l'impact du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur

le risque de cancer colorectal. Les études WHI et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement study II* - [44]) fournissent néanmoins des informations intéressantes sur ce sujet. Ainsi dans l'essai WHI qui portait sur 16 608 femmes ménopausées, le nombre de cas de cancers coliques ou rectaux incidents, à l'issue d'une durée moyenne de suivi de 5,2 ans, était de 45 dans le groupe de femmes traitées par l'association ECE+MPA et de 67 dans le groupe placebo, soit une réduction du risque de 37 % (RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,41-0,92) [3]. Les auteurs ont donc observé 6 cas de cancer du côlon en moins pour 10 000 AF. La réduction du risque apparaissait après une durée de traitement de 4 ans. En ce qui concerne l'étude HERS, il existait une diminution non significative du nombre de cas incidents dans le groupe des femmes traitées [44].

La compilation des données de ces 2 études d'intervention permet d'évaluer la réduction du risque relatif de cancer colorectal à 36 % (RR = 0,64 (IC 95 % : 0,45-0,92) ; le nombre de cas incidents a été de 56 dans les groupes traités *versus* 83 dans les groupes placebo) (Beral *et al.* [45]).

Dans l'étude WHI avec traitement œstrogénique seul chez 10 739 femmes hystérectomisées (traitement œstrogénique seul : 0,625 mg/d'ECE chez 5 310 femmes contre 5 429 qui prenaient le placebo), il n'est pas observé de réduction du risque de cancer colorectal chez les femmes traitées. En effet, le nombre de cas incidents est de 61 dans le groupe ECE seuls et de 58 dans le groupe placebo (RR = 1,08 ; IC 95 % : 0,75-1,55) (Anderson *et al.* [12]). Ce résultat est donc en contradiction avec ceux des 2 études précédentes, ce qui suggère que l'effet protecteur observé dans les 2 premières études pourrait être secondaire au progestatif.

En 2004, Chlebowski [46] a tempéré les résultats de la WHI 1 en soulignant que si l'histologie des cancers coliques était la même, il y avait plus de ganglions atteints dans le groupe ECE+MPA ( $3,2 \pm 4,1$  *versus*  $0,8 \pm 1,7$ ,  $p = 0,002$ ) et plus d'extension régionale et métastatique dans le groupe THM (76,2 % *versus* 48,5 % ( $p = 0,004$ )).

Plus récemment, dans l'étude EPIC (European prospective investigation into cancer and nutrition) Tsilidis *et al.* [47] ne mettent pas en évidence d'effet protecteur du THM : RR = 0,94 (IC 0,77-1,14).

Par ailleurs, le rôle de l'administration de vitamine D et de calcium est venu moduler le risque de cancer colorectal avec, selon l'interprétation de Freedman [48], l'effet plus préventif de cette administration pour le groupe placebo qu'un effet délétère dans le groupe THM.

Au total, un certain nombre de données issues de l'expérimentation *in vitro* et *in vivo* ainsi que différentes études épidémiologiques suggèrent que le traitement hormonal substitutif de la ménopause



associant les progestatifs aux œstrogènes puisse diminuer le risque de cancers colorectaux et fournissent des indications intéressantes vis-à-vis des mécanismes explicatifs potentiels. Cependant, ces résultats ne permettent pas actuellement de proposer le THM en traitement préventif du cancer du côlon.

#### IV. THM ET CANCER DE L'OVAIRE

La contraception orale diminue de façon significative le risque de cancer de l'ovaire. La théorie de Fathalla, fondée sur le nombre cumulé d'ovulation qui est associé au risque de cancer de l'ovaire explique la diminution de ce risque et c'est un réel bénéfice de la contraception orale. Qu'en est-il avec le THM ?

Après la ménopause, il n'y a plus de traumatisme ovulatoire ni de mitoses générées par la réparation de la corticale ovarienne. Par contre, l'environnement hormonal pourrait favoriser la prolifération des cellules mutées.

Cette hypothèse est fondée sur l'action des hormones gonadotropes, des œstrogènes, des progestatifs. La cicatrisation post-ovulatoire se fait par réépithélialisation des cellules de surface de l'épithélium ovarien qui se divisent et migrent pour couvrir les lésions de surface. L'hyperplasie et la transformation de ces cellules sont sous l'influence des gonadotrophines, FSH et LH favorisant l'expression des cytokines et l'invasion des macrophages et monocytes, conduisant à la transformation des cellules. L'invagination de l'épithélium et la création de microkystes favorise la dégénérescence cellulaire. Une anomalie génétique (mutation BRCA, p53...) est possible. Cette théorie hormonale de la cancérogenèse semble cependant insuffisante pour expliquer l'ensemble des cancers ovariens [49].

Selon l'estimation de l'InVS 2010 [33], le nombre de cancers de l'ovaire est de 4 532 cas incidents et il est responsable de 3 133 décès par an en France. Le diagnostic est souvent tardif, ce qui le rend redoutable.

L'implication du THM a été soulevée par plusieurs équipes, mais le risque n'a jamais été clairement affirmé. En 2004, l'AFSSAPS a écrit : « Quelques données suggèrent que le THM pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire, mais ceci nécessiterait d'être confirmé par d'autres études ».

En effet, de l'ensemble des études qui ont été publiées entre 1966 et 2006, on retient 27 études cas-témoins, 9 études de cohorte et 4 méta-analyses.

Entre 1992 et 2000, 4 méta-analyses ont été publiées regroupant entre 4 et 15 études. La méta-analyse de Negri [50] a repris quatre études européennes ne retrouvant pas, individuellement, d'association entre THS et cancer de l'ovaire (deux études grecques, une italienne et une anglaise). Cette méta-analyse rapporte le risque relatif de cancer de l'ovaire associé au THM le plus élevé :  $RR = 1,71$  (IC 95% 1,30-2,25).

Les autres travaux ne concluent pas à une augmentation significative du risque :  $RR$  entre 0,93 et 1,15. Coughlin [51] rapporte un  $RR$  de 1,1 sans association entre le THM et le risque de cancer de l'ovaire.

L'effet durée du THM est également discuté. De nombreux auteurs concluent à une majoration du risque lors d'un traitement prolongé. Mills en 2005 [52] montre une augmentation du risque à 1,62 (1,05-2,50) pour les THM de plus de 10 ans. Risch [53] note un  $RR$  à 2,03 (1,04-3,97) chez les femmes prenant le THM pendant plus de 5 ans. Cette idée semble confortée par plusieurs études de cohorte (Lacey [54], Folsom [55], Rodriguez [56]). Dans l'importante étude prospective de Lacey [54], avec un suivi de 44 000 patientes, le risque de cancer de l'ovaire n'était pas modifié en cas de traitement combiné depuis moins de 2 ans ( $RR = 0,80$  [0,35-1,8]) contrairement à une œstrogénothérapie seule de plus de 10 ans :  $RR = 1,89$  (IC 1,22-2,95).

Pour Moorman [57], le risque n'est augmenté que pour une prise d'œstrogènes seuls pendant plus de 5 ans :  $RR = 2,5$  ; 95 % IC (1,4-4,5). Dans la méta-analyse de Garg [58], le risque relatif global est de 1,15 (1,05-1,27) proche de la significativité, mais ce risque se majore pour une prise de plus de 10 ans avec des résultats significatifs :  $RR = 1,27$  IC (1,00-1,61).

En s'intéressant à la mortalité par cancer ovarien, l'importante étude de cohorte de Rodriguez [56] qui a concerné 211 581 femmes en post-ménopause suivies de 1982 à 1996 a recensé 944 cancers de l'ovaire. Cette étude trouve une augmentation nette du risque de cancer de l'ovaire lors d'un traitement de longue durée  $RR = 2,2$  [1,53-3,17]. Le risque de mortalité est augmenté pour les utilisatrices *versus* les non utilisatrices :  $RR = 1,51$  (1,16-1,96). Le risque absolu est de 64,4 pour 100 000 femmes pour 10 ans de THM *versus* 26,4 pour les non utilisatrices.

En fait, tous les résultats restent discutés car aucune étude prospective randomisée n'a fixé comme objectif principal l'analyse de l'association cancer de l'ovaire et THM. Les résultats globaux publiés rapportent avec tous types de traitement et de durée variable, des risques relatifs de cancers de l'ovaire entre 0,6 à 2,6. Certes peu de travaux rapportent des risques relatifs inférieurs ou égaux à 1 (8 publications), et la majorité des résultats ne sont pas significatifs.

Seules 5 des 26 séries cas-témoins ont étudié plus de 500 cas de cancers de l'ovaire. La série « cas-témoins » la plus importante est celle de Chiaffarino [59] avec 1 031 carcinomes.

De plus, il faut souligner l'hétérogénéité des résultats liée à la variété des traitements proposés : œstrogénothérapie seule, traitement combiné ou séquentiel avec différents progestatifs.

Dans l'importante série prospective norvégienne [16] se rapprochant de nos habitudes thérapeutiques, l'idée d'une imputabilité est discutée. Cette étude, avec un suivi de 31 451 patientes, ne retrouve pas d'augmentation significative du risque avec un RR de 1,3 [0,8-2,0]. 70 % des patientes bénéficiaient d'un traitement substitutif combiné associant majoritairement norethisterone et œstradiol. De même, l'étude de cohorte menée par Persson [61] en Suède avait conclu à l'absence de risque du THM : RR = 0,9 [0,8-1,1]. Plus récemment, cette équipe suédoise a analysé la prescription d'un THM avant et après le diagnostic de cancer de l'ovaire sans mettre en évidence d'effet sur le taux de survie à 5 ans [62].

Concernant les molécules prescrites, certains auteurs ont suggéré un effet protecteur des progestatifs sur le cancer de l'ovaire (Kotsopoulos [63], Moorman [57]).

L'étude MWS [64] qui a colligé 948 576 femmes et enregistré 2 273 cancers de l'ovaire a trouvé une augmentation de l'incidence du cancer de l'ovaire mais sans différence significative entre œstrogènes et œstrogenoprogestatifs. Malgré les nombreux biais, on ne peut pas ne pas rappeler que le RR est de 1,20 [1,09-1,32], soit 1 cancer de l'ovaire supplémentaire pour 2 500 THM. Le risque de décès est de 1,23 [1,09-1,38], soit 1 décès supplémentaire pour 3 300 THM sur plus de 5 ans.

Pour Riman [65] une prise séquentielle augmente le risque de carcinomes ovariens : RR 1,54 *versus* 1,02. La prescription d'œstrogènes seuls ou d'œstrogènes et de progestatifs en schéma séquentiel augmenterait ce risque au Danemark (Mørch [60]). Cette

étude récente de Mørch est intéressante à rapporter car elle concerne les femmes danoises de 50 à 79 ans observées de 1995 à 2005, soit 7,3 millions années-femmes (AF). Les auteurs, croisant les registres de prescription, les registres de cancer et d'anatomopathologie ont colligé 3 068 cancers de l'ovaire incidents dont 2 681 épithéliaux. Pour les femmes utilisant un THM, le RR est de 1,38 (1,26-1,51) et 1,44 (95 % CI, 1,30-1,58) pour les cancers épithéliaux. En risque absolu, les auteurs chiffrent à 0,12/1 000 ; soit 1 cancer de l'ovaire supplémentaire pour 8 300 femmes prenant un THM. Le risque apparaît même pour les durées de moins de 5 ans du THM et décroît en fonction des années d'arrêt du THM.

Enfin, dans la seule étude prospective randomisée qu'est l'étude WHI [3], au cours du suivi de 5,6 ans, 32 cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués. Le risque relatif dans le groupe traité par œstrogène combiné au MPA était de 1,64 [0,78-3,45], donc non significatif. Parmi les études européennes, aucune ne retrouve de corrélation significative entre THS et cancer de l'ovaire.

Une seule équipe a étudié l'association entre le THM et les cancers de l'ovaire dans la population porteuse de mutations BRCA1 et 2 (Kotsopoulos [63]). Le traitement hormonal ne semble pas modifier le risque de cancer dans ce cadre particulier : RR = 0,93 ; IC [0,56-1,56].

Dans un cadre thérapeutique bien défini comme celui recommandé par l'AFSSAPS, on peut dire que l'association de 17-bêta-œstradiol et progestérone naturelle, pour une durée de moins de deux ans, n'augmente pas le risque de cancer ovarien.

Les données actuelles sont rassurantes. En effet, la majorité des études ne concluent pas à une majoration de ce risque en cas de traitement combiné et de surcroît pour une durée limitée. Dans les autres circonstances, la balance bénéfices-risques doit intégrer cette réserve concernant l'augmentation des cancers ovariens.

En conclusion, pour le cancer de l'ovaire, il est difficile de faire un lien entre THM et risque de cancer de l'ovaire. Si un grand nombre des études conclut à l'absence d'augmentation de ce risque, certaines seraient en faveur d'une augmentation légère du risque, particulièrement avec les traitements œstrogéniques ou œstroprogestatifs séquentiels prolongés de plus de 10 ans.

## V. THM ET AUTRES CANCERS

Compte tenu de l'incidence des autres cancers, peu d'entre eux ont fait l'objet d'études spécifiques de l'influence du THM sur l'incidence et la mortalité.

*Le risque de cancer du poumon a été évalué récemment.*

Chlebowski a publié dans le Lancet les possibles liens entre cancer du poumon et THM [66]. Cette analyse est issue des travaux de la WHI avec des compléments post-hoc. Après les 5,6 ans de suivi, 2,4 années de surveillance complémentaires ont permis d'analyser les 109 femmes ayant un cancer du poumon sous THM aux 85 femmes ayant présenté un cancer du poumon sous placebo.

Il n'y a pas d'augmentation significative ( $p = 0,16$ ) de l'incidence des cancers du poumon sous THM (RR = 1,23 (0,92-1,63), soit 0,16 % *versus* 0,13 %, mais la mortalité est accrue sous THM : 73 décès par cancer du poumon sous THM *versus* 40 sous placebo : RR = 1,71 (1,16-2,52). Ce résultat apparaît surprenant et après exclusion des cancers à petites cellules, le risque de décès est 1,87 (1,22-2,88) soit 62 *versus* 31 (0,09 % *versus* 0,05 %). Le rationnel n'est pas clair et d'autres études sont nécessaires pour affirmer ce résultat.

Chlebowski [67] a également comparé ce risque dans l'étude avec ECE seuls (10 739 femmes ayant eu une hystérectomie ont reçu soit l'ECE :  $n = 5\ 310$  *versus* 5 429 femmes qui ont reçu le placebo). Dans cette nouvelle étude, les 2 groupes sont comparables en ce qui concerne l'incidence des cancers du poumon et leur mortalité.

*En ce qui concerne les autres cancers,*

dès 1996 le travail de Persson soulignait le fait que le THS entraîne la diminution du risque des cancers du foie, des voies biliaires et de 40 % du cancer du côlon. Cette étude résulte d'un suivi d'une cohorte de 22 597 femmes de la région d'Upssala. Après 13 ans de suivi sur les registres nationaux, 2 330 cancers ont été notés, avec 848 décès par cancer. Cette étude retrouve une augmentation du RR pour le cancer du sein avec les associations œstrogéniques : SIR (standardized incidence rate ratio) = 1,4 (IC 1,1-1,8) après 10 ans de suivi.

Le THM ne modifie pas de façon évidente le risque de cancers de l'ovaire, du col utérin, de la vulve, du rectum, du rein, du pancréas, de la thyroïde et des autres cancers endocrines, du cancer du cerveau, de la peau et des mélanomes.

Tableau 8 - THM et risque de cancers autres que sein et endomètre [68]

Organes	Nombre observé	Nombre attendu	SIR	95 % IC
Ovaire	131	140,9	0,9	0,8-1,1
Vulve/vagin	22	18,8	1,2	0,7-1,8
Col utérin	38	49,2	0,8	0,6-1,1
Foie et voies biliaires	43	73,2	0,6	0,4-0,8
Pancréas	78	70,6	1,1	0,9-1,4
Côlon	153	175,2	0,9	0,7-1,0
Rectum	80	92,9	0,9	0,7-1,1
Cerveau	60	75,0	0,8	0,6-1,0
Tissu conjonctif	23	14,2	1,6	1,0-2,4

Il n'y a pas de différence pour les cancers de vessie, poumons, rein, mélanome et de la thyroïde.

Les résultats des études sur les autres cancers manquent généralement de puissance pour en faire un constat définitif. Cependant aucune évidence ne permet de juger avec précision des effets du THM sur ces autres cancers.

Des données concernant d'autres cancers ont été récemment rapportées comme cet exemple des tumeurs du système nerveux central (SNC) dans l'étude MWS (Benson [69]). Pour cette étude qui a enregistré 1 147 894 femmes ménopausées de 56,6 ans d'âge moyen durant les 5,3 années de suivi, 1 266 tumeurs du SNC dont 557 gliomes, 311 méningiomes, 117 neurinomes de l'acoustique ont été colligés. Le RR est de 1,20 (1,05-1,36) pour l'ensemble des tumeurs du SNC, 1,09 (0,89-1,32) pour les gliomes, 1,34 (1,03-1,75) méningiomes, 1,58 (1,02-2,45) pour les neurinomes de l'acoustique. Rappelons les biais d'inclusion qui doivent rendre prudent pour des niveaux de risque inférieur à 1,50.

Les relations mélanome avec les traitements hormonaux (contraception hormonale, THM) et la grossesse font l'objet de publications régulières avec des résultats parfois contradictoires. Koomen [70] a publié en 2009 une étude cas-témoins issue du croisement de fichiers hollandais de 1991 à 2004. Pour les 778 cas de mélanome (*versus* 4 072 témoins), les auteurs estiment que les traitements œstrogéniques de 0,5 ou plus de 0,5 ans sont associés à une augmentation du risque de mélanome (RR = 1,42 ; IC : 1,19-1,69). Après plus de 6 mois de THM, l'odds ratio (OR) est de 2,08 (IC : 1,37-3,14) et pour la

contraception orale de 0,5 ou plus de 0,5 ans, l'OR est de 1,28 (IC : 1,06-1,54). Rappelons cependant que la grossesse n'est pas contre-indiquée en cas d'antécédents de mélanome et que l'imputabilité du THM dans l'augmentation de l'incidence des mélanomes est contestée.

L'ensemble de ces corrélations montre qu'il est difficile d'établir un lien de causalité entre risques de certains cancers et THM. Cela complique la décision du praticien qui doit intégrer pour sa prescription la balance bénéfices-risques pour chaque femme ménopausée venant en consultation.

## **Nous concluons sur les 6 principes de la prescription du THM.**

**1- Il faut Informer les patientes**, en particulier sur les résultats des principales études : HERS, WHI (œstroprogestatif et œstrogènes seuls), MWS, E3N, EPIC et leurs principales critiques méthodologiques. Nos incertitudes concernant les risques d'augmentation de certains cancers par le THM doivent être exposées aux patientes.

**2- Il faut Connaître** les recommandations de l'AFSSAPS de 2003, 2004 et de l'ANAES de mai 2004 et discuter le pourquoi d'une éventuelle non-application.

**3- Il faut Pondérer** les résultats et les recommandations en fonction des molécules, des voies d'administration, des doses, et des schémas thérapeutiques.

**4- Il faut Établir** la balance risque-bénéfice pour la patiente qui est en face de nous.

**5- Il faut Apprécier**, en cas de suspension de THM, objectivement les conséquences de cet arrêt.

**6- Il faut Partager** la décision de traitement ou de non-traitement. L'information doit être loyale, claire, appropriée, délivrée au cours d'un entretien oral, portant sur des données validées.

Au total, le clinicien doit connaître les recommandations de l'AFSSAPS qui conseillent de prescrire le THM tant que durent les symptômes de ménopause à la dose la plus faible possible, mais surtout, il doit appliquer pour sa patiente le principe de la balance

risques-bénéfices, en respectant les indications et les contre-indications du THM.

En 2010, il faut privilégier l'utilisation des hormones bio-identiques. L'âge de prescription du THM peut apparaître en 2010 essentiel car la démonstration de la notion de fenêtre thérapeutique pour être préventif sur le risque cardiovasculaire est démontrée et la décision de traiter les femmes par un THM doit être différente pour les femmes de 50 à 60 ans.



## Bibliographie

- [1] Lopes P, Trémollières F. Guide pratique de ménopause. Éditions Masson 2004, 2<sup>e</sup> édition, 197 p.
- [2] 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.
- [3] 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;288:321-368.
- [4] ANAES-AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 11/5/2004. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- [5] Pasqualini JR. Role, control and expression of estrone sulfatase and 17 beta-hydroxydeshydrogenase activities in human breast cancer. *Zentralbl Gynakol* 1997;119(2):48-53.
- [6] Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988;58:163-170.
- [7] Desreux J, Kebers F, Noel A *et al.* Effets des progestatifs sur l'apoptose des cellules épithéliales mammaires *in vivo* et *in vitro*. *Reprod Hum Horm* 1998;3:272-283.
- [8] Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer *New Engl J Med* 2001; 344:276-285.
- [9] Twombly R. New carcinogen list includes estrogen, UV radiation. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:185-186.
- [10] Trémollières F, Lopes P. Les modulateurs spécifiques des récepteurs œstrogéniques (SERMs). *La Presse Med* 2002;311323-1328.
- [11] Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373-84.
- [12] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- [13] Million women study collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study *Lancet* 2003;362:419-27.
- [14] 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;107:103-11.
- [15] Li CI, Malone KE, Porter PL, Lawton TJ, Voigt LF, Cushing-Haugen KL, Lin MG, Yuan X, Daling JR. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of Ductal, lobular, and Ductal-Lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(1):43-50.
- [16] Bakken K, Fournier A, Lund E. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2010; Epub ahead of print.
- [17] Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- [18] Willis DB, Calle EE, Miracle-mcMahill, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the united states. *Cancer causes and control* 1996;7:4,449-457.
- [19] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD *et al.*; WHI investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.
- [20] Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A *et al.* Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:864-871.
- [21] Prentice RL, Manson JE, Langer RD *et al.* Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.

- [22] Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risk? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-43.
- [23] Lambe M, Wigertz A, Holmqvist M *et al.* Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:679-83.
- [24] Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Diminution de l'incidence des cancers du sein en France en 2005 et 2006, une tendance paradoxale. *Bull cancer* 2008 Jan; 95(1):11-5.
- [25] Espié M, Daures JP, Chevallier T, Mares P, Micheletti MC, De Reilhac P. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecol Endocrinol* 2007 Jul;23(7):391-7.
- [26] *Invs.sante.fr/surveillance/cancers/coordonnees.htm*
- [27] Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Pelitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-312.
- [28] Million women study collaborators. Endometrial cancer hormone- and replacement therapy in the Million Women Study *Lancet* 2005;365:1543-1551.
- [29] Grady D, Ernster VL. Hormone replacement therapy and endometrial cancer: are current regimens safe? *J Natl Cancer Inst* 1997;89(15):1088-9.
- [30] Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen in post menopausal women. *Lancet* 1997;349:458-61.
- [31] Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy *Obstet Gynecol* 2009;114:1197-1204.
- [32] Chabbert-Buffet N *et coll.* Prevention of estrogen-induced endometrial cancer in postmenopausal women: micronized progesterone may not be as potent as other progestagens. *Congrès de l'EMAS, Londres, mai 2009.*
- [33] InVS. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique - Avril 2010 *INvs.sante.fr/applications/cancers/projections2010*
- [34] Remontet L, Estève J, Bouvier AM *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2003;51:3-30.
- [35] Benhamiche AM. Cancer du côlon: épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22: S3-S11.
- [36] La Vecchia C, Gallus S, Fernandez E. Hormone replacement therapy and colorectal cancer: an update. *J Br Menopause Soc* 2005; 11:166-172.
- [37] Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Fuchs C, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Int Med* 1998;128:705-712.
- [38] Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:517-523.
- [39] Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):653-659.
- [40] Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Poster ACOG 46th annual clinical meeting. Abstract book* 1998;32.
- [41] Cszimadi I, Collet JP, Benedetti A *et al.* The effects of transdermal and oral estrogen replacement therapy on colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2004; 90:76-81.
- [42] Curtin K, Bigler J, Slaterry ML *et al.* MTHFR C677T and 1298C polymorphisms: diet, estrogen, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:285-292.
- [43] DeLellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, Ma H, Clarke CA, Neuhausen SL, Templeman C, Bernstein L. Aded f menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer. *The California teachers study. Amer J Epidemiol* 2010;171:415-425.
- [44] Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D. Non-cardiovascular disease

- outcomes during 6.8 years of hormone therapy. HERS II. *JAMA* 2002;288:58-66.
- [45] Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942-944.
- [46] Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E, for the WHI investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(10):991-1004.
- [47] Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J cancer* 2010 (Epub ahead of print).
- [48] Freedman DM, Rajaraman P, Fuhrman B, Hoffbeck R, Alexander BH. Sunlight, hormone replacement status and colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2010;126(8):1997-2001.
- [49] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1371-1382.
- [50] Negri E, tzonou A, Beral V, Lagiou P, Trichopoulos D, Parazzini F, Franceschi S, Booth M, La Vecchia C. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999;80(6):848-51.
- [51] Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000;53:367-75.
- [52] Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Goldsmith DF. Hormone replacement therapy and invasive and borderline epithelial ovarian risk. *Cancer Detect Prev* 2005;29:124-32.
- [53] Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:254-7.
- [54] Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF *et al.* Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(19):1397-1405.
- [55] Folsom AR, Anderson JP, Ross JA. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Epidemiology* 2004;15:100-4.
- [56] Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-1465.
- [57] Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaert B, Halabi S, Berchuck A. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:76-82.
- [58] Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1988;92:472-951.
- [59] Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M, La Vecchia C. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001;12:337-41.
- [60] Mørch LS, Lokkegaard E, Helms Andreassen A, Krüger-Kjær S, Lidgaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302(3):298-305.
- [61] Persson I, Yuen J, Bergvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy- long term follow up of a swedish cohort *Int J Cancer* 1996;67:327-332.
- [62] Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, Weiderpass E. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006;119:2907-15.
- [63] Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL *et al.* Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:83-8.
- [64] Beral V, Bull D, Green J, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-1710.
- [65] Riman T, Dickman PW, Nilsson S *et al.* Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(7):497-504.
- [66] Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H *et al.* Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's health initiative randomised trial) analysis of a randomised controlled trial; *Lancet* 2009; 374:1243-51.
- [67] Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE *et al.* Lung cancer among postmenopausal

women treated with Estrogen alone in the Women's health initiative trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-21.

[68] Persson I, Yuen J, Bergvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy- long term follow up of a swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-332.

[69] Benson VS, Pine K, Green J, Bull D, Casabonne D, Reeves GK, Beral V; Million

women study collaborators. Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumors in the million women study. *Int J Cancer* 2010;127:1692-8.

[70] Koomen ER, Joosse A, Herings RM, Casparie MK, Guchelaar HJ, Nijsten T. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population-based case-control study. *Ann Oncol* 2009;20:358-64.