

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie
Ménopause



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Traitement hormonal de la ménopause et cancer de l'ovaire

P. LOPÈS
(Nantes)

Résumé

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) vient de faire l'objet d'une actualisation des recommandations par la Haute Autorité de santé (HAS) en juillet 2014. Le THM est recommandé pour une durée la plus courte possible à la dose minimale efficace, tant que durent les symptômes. La balance bénéfices-risques du THM doit être redéfinie en 2014 avec en particulier les risques carcinologiques. Si les risques de cancer du sein ont été précisés depuis 20 ans et tiennent compte des durées de THM, des molécules utilisées, les risques de cancer de l'ovaire sont encore débattus. Après analyse des processus de la carcinogenèse ovaro-tubo-péritonéale, des facteurs de risque et de protection, l'auteur souligne que la présence de récepteurs estrogéniques sur les cancers ovariens peut contribuer à l'effet promoteur du THM. Les études épidémiologiques récentes soulignent le risque augmenté avec les estrogènes seuls et les durées de THM prolongées. Le risque d'environ 1 cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 8 000 THM peut être retenu et donné comme information aux patientes. Les bénéfices du THM

CHU de Nantes - Service de gynécologie-obstétrique - 38 boulevard Jean Monnet -
44093 Nantes cedex

Correspondance : patrice.lopes@chu-nantes.fr

doivent être rappelés en particulier si on respecte la fenêtre d'intervention thérapeutique, l'administration des œstrogènes par voie cutanée et l'adjonction aux œstrogènes de progestérone micronisée.

Mots clés : THM, ménopause, cancer, ovaire, œstrogènes

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport au sujet présenté.

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) fait toujours l'objet, au sein de la communauté médicale, des médias et des autorités de santé, de polémiques quant à ses indications et à la durée du traitement. La mise à jour des recommandations de la HAS en mai 2014 [1] a confirmé le remboursement du THM mais en conditionnant la durée de traitement à la présence des symptômes. Ce sont essentiellement les risques de cancer qui justifient cette prudence. Une revue générale de cette question a été publiée dans le livre du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2010 [2] et la polémique sur le cancer du sein est bien représentée par les 3 publications parues dans la revue du praticien [3-5]. Si le cancer du sein est en premier évoqué, le cancer de l'ovaire, autre cancer gynécologique grave en raison de son pronostic, doit être également analysé.

Quels sont les éléments susceptibles de modifier l'information sur le THM que l'on donne aux patientes concernant ce risque ?

Y-a-t-il eu des progrès dans la compréhension de la cancérogenèse ovarienne ?

Les études épidémiologiques permettent-elles de dire clairement si le risque THM et cancer de l'ovaire est établi ? Quel est le niveau de ce risque ? La durée du THM intervient-elle ? Le risque est-il modifié selon les molécules, selon les schémas ? Ce risque persiste-t-il à l'arrêt du THM ? Ce risque concerne-t-il toutes les formes histologiques des cancers ovariens ?

I. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CANCERS DE L'OVAIRE

Selon l'estimation de l'Institut de veille sanitaire (InVS) [6], en 2012, le nombre de cancers de l'ovaire est chiffré à 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. Les auteurs du rapport de l'InVS soulignent la diminution de l'incidence du cancer de l'ovaire très probablement liée à une large utilisation de la contraception estroprogestative. Cette donnée pourrait traduire l'influence des hormones stéroïdiennes sur le risque de cancer de l'ovaire mais en fait, c'est l'hypothèse du blocage de l'ovulation qui dans ce cas prévaut.

Quels sont les facteurs de risque et de protection contre le cancer de l'ovaire ? (Tableau I)

Tableau I - Facteurs de risque et de protection contre le cancer de l'ovaire

Facteurs de risques du cancer de l'ovaire	Facteurs de protection du cancer de l'ovaire
Âge (plus de 60 ans) Mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 Antécédents familiaux de cancer de l'ovaire Nulliparité Infertilité Induction de l'ovulation par plus de 12 cycles de citrate de clomiphène Endométriose SOPK-Obésité Exposition au talc	Puberté tardive Contraception orale (pilule estroprogestative) Grossesse Allaitement Stérilisation tubaire, salpingectomie bilatérale Hystérectomie Ménopause précoce

II. LES HYPOTHÈSES CONCERNANT L'ORIGINE DES CANCERS OVARIENS

II.1. La théorie du nombre d'ovulations cumulées ou hypothèse de Fathalla [7]

Elle reste la première hypothèse pour le risque de cancer de l'ovaire : la puberté tardive, la ménopause précoce, la grossesse et l'allaitement sont des facteurs protecteurs [7]. 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 secondaires à l'ovulation. Les mutations augmentent lors de ce processus de cicatrisation et peuvent expliquer la survenue d'un cancer de l'ovaire.

Le meilleur élément soutenant l'hypothèse de Fathalla [7] est le fait que la contraception orale diminue de façon significative le risque de cancer de l'ovaire. Selon la méta-analyse de Béral [8] en 2008, la pilule OP aurait permis d'éviter 200 000 cancers de l'ovaire dans le monde et 100 000 décès. La pilule estroprogestative permet la prévention de 4 cancers de l'ovaire et de 2 décès pour 10 000 années/femmes (AF) avant 75 ans.

II.2. L'hypothèse génétique

Elle est soutenue par les mutations BRCA1 et BRCA2 qui augmentent de façon importante le risque de cancer du sein et de cancer de l'ovaire et justifient l'annexectomie prophylactique. Quarante-six pour cent des tumeurs ovariennes de haut grade comportent une mutation de la p53 [9].

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.

L'endométriose est actuellement un facteur de risque reconnu. L'origine de l'endométriose restant globalement au stade des hypothèses, la présence d'anomalies génétiques a été identifiée (ARID1a).

Selon les caractéristiques anatomopathologiques, des anomalies génétiques ont été identifiées et sont reportées dans le tableau II.

Tableau II - Anomalies génétiques, origine et caractéristiques anatomopathologiques des cancers utéro-tubo-ovariens (d'après The Cancer Genome Atlas Research Network [9])

Histologie	Origine	Anomalies génétiques
Haut grade séreux	Trompe de Fallope	p53, BRCA1, BRCA2
Bas grade séreux	Cystadénome ou adénofibrome	BRAF, Kras, PIK3CA, MSI,
Cellules claires	Endométriose	ARID1a
Endométrioïde	Endométriose	ARID1a, B_CATENIN, pten, msi
Mucineux	Jonction tubo-péritonéale	Kras, HER2

II.3. L'hypothèse hormonale

Cette hypothèse est fondée sur l'action des gonadotrophines (FSH), et des estrogènes. 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 favorisent 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. La recherche de récepteurs estrogéniques dans les tumeurs ovariennes montre qu'un nombre important des cancers ovariens a des cellules exprimant le récepteur aux estrogènes. Les estrogènes pourraient être, comme pour le cancer du sein, promoteurs [10]. Rappelons que la présence des récepteurs estrogéniques (RE +) n'est pas considérée comme un élément pronostique [11] et que les traitements anti-aromatases n'ont pas démontré leur efficacité.

II.4. L'hypothèse tubaire

Elle repose sur les travaux de Kurman et Shi [12] qui ont découvert la présence au niveau de la jonction tubo-ovarienne (extrémité de la frange de Richard) des cellules dysplasiques ou STIC (*serous tubal intra-epithelial carcinoma*). Ces cellules peuvent coloniser la corticale ovarienne au niveau de la jonction tubo-ovarienne ou coloniser l'ovaire à la faveur des traumatismes ovulatoires. Cette théorie permet actuellement de proposer une chirurgie préventive fondée sur la fimbriectomie ou la salpingectomie préventive.

II.5. Hypothèse fondée sur les cellules souches

En 2013, Flesken-Nikitin [13] ont apporté dans *Nature*, les résultats de leurs travaux expérimentaux attribuant l'origine des cancers séreux aux cellules souches présentes dans la fossette ovarienne. Les cellules du hile ovarien situées sur la zone de jonction entre corticale ovarienne-épithélium tubaire et mésosalpinx pourraient se transformer après inactivation de la Trp53 et Rb1.

II.6. Facteurs environnementaux par voie ascendante

Il est démontré depuis les travaux de Whittemore [14] que la stérilisation tubaire ou l'hystérectomie avec conservation des annexes diminue le risque de cancer de l'ovaire. Ce fait a été retrouvé par de nombreuses études épidémiologiques, ce qui pourrait sous-tendre le fait qu'un facteur ascendant canalair (agent infectieux, talc) pourrait favoriser le développement des cancers tubo-ovariens.

Ces hypothèses doivent rester en mémoire si l'on veut analyser l'influence du THM sur le risque de cancer de l'ovaire.

III. IMPACT DU THM : CE QUE DISENT LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Compte tenu de la diversité des THM, il est important quand on étudie le lien entre THM et cancers de l'ovaire de différencier l'action des différentes molécules : estradiol, estrogènes conjugués équin, la progestérone et les différents progestatifs, et ensuite la durée du THM et l'impact de cette durée après arrêt du THM.

L'hypothèse de l'action des estrogènes sur les cellules des cancers ovaro-tubaires rend nécessaire l'analyse des conséquences du THM sur l'incidence du cancer de l'ovaire, même si par comparaison au cancer du sein le risque absolu est moindre car l'incidence du cancer de l'ovaire est plus faible que le cancer du sein.

L'implication du THM a été soulevée par plusieurs équipes, mais le risque n'a jamais été clairement affirmé. En 2004, les experts de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé) devenue ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [15] écrivaient : « 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 [2].

Entre 1992 et 2000, 4 méta-analyses ont été publiées regroupant entre 4 et 15 études. La méta-analyse de Negri [16] 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 [17] rapportait 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 [18] montre une augmentation du risque à 1,62 (1,05-2,50) pour les THM de plus de 10 ans. Risch [19] 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 [20-22]. Dans l'importante étude prospective de Lacey [20], 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 estrogénothérapie seule de plus de 10 ans : RR = 1,89 (IC 1,22-2,95).

En s'intéressant à la mortalité par cancer ovarien, l'importante étude de cohorte de Rodriguez [22] 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 6,4 pour 10 000 femmes pour 10 ans de THM *versus* 2,6 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.

Dans l'importante série prospective scandinave [10] 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]. Soixante-dix pour cent des patientes bénéficiaient d'un traitement hormonal de la ménopause combiné associant majoritairement noréthistérone et estradiol. De même, l'étude de cohorte menée par Persson [23] 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 [24].

Il faut souligner par ailleurs l'hétérogénéité des résultats liée à la variété des traitements proposés : estrogénothérapie seule, traitement combiné ou séquentiel avec différents progestatifs.

Certains auteurs ont suggéré un effet protecteur des progestatifs sur le cancer de l'ovaire [25-27].

La méta-analyse de Zhou [28] en 2008 a intégré 8 études de cohorte (4 715 cas pour 1 555 374 participants) et 19 études cas-témoins (8 240 cas et 20 996 contrôles). Le RR est estimé à 1,24 (1,15-1,34) pour les études de cohorte et à 1,19 (1,02-1,40) pour les études cas-témoins ; le risque du traitement estrogénique avec un OR de 1,51 [1,21 ; 1,88] pour les études de cohorte et de 1,19 [1,01 ; 1,40] pour les études cas-témoins. Pour le THM estroprogestatif, l'OR était de 1,24 [1,00 ; 1,54] pour les études de cohorte et de 1,01 [0,83 ; 1,22] pour les études cas-témoins. L'analyse de 6 études cas-témoins n'a pas mis en évidence de relation entre le risque et la durée du traitement.

L'étude MWS [29] 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 estrogènes et estroprogestatifs. 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.

L'effet des estrogènes seuls ou séquentiels semble augmenter plus ce risque que l'association estroprogestative.

Pour Moorman [26], le risque n'est augmenté que pour une prise d'estrogènes seuls pendant plus de 5 ans : RR = 2,5 ; 95 % IC (1,4-4,5).

La prescription d'estrogènes seuls ou d'estrogènes et de progestatifs en schéma séquentiel augmenterait ce risque au Danemark [10]. 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. Même si la corrélation n'est pas parfaitement démontrée et le risque faible, il faut intégrer cette donnée dans la balance bénéfices-risques.

Dans la seule étude prospective randomisée qu'est l'étude WHI [30], au cours du suivi de 5,6 ans, 32 cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués. Le risque relatif dans le groupe traité par estrogène 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 THM 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 [25]. Le traitement hormonal ne semble pas modifier le risque de cancer dans ce cadre particulier : RR = 0,93 ; IC [0,56-1,56].

Les études récentes évoquent la possibilité que le THM et particulièrement les estrogènes joueraient un rôle de promoteur. Pour l'étude danoise de Morch [10] bien rappelée dans la publication récente de la HAS [1], l'effet promoteur (et non inducteur) doit être évoqué par le fait que le risque de cancer de l'ovaire diminue après arrêt du traitement en fonction de la durée de l'interruption :

- RR = 1,22 [1,02 ; 1,46] de 1 à 2 ans,
- RR = 0,98 [0,75 ; 1,18] de > 2 à 4 ans,
- RR = 0,72 [0,5 ; 1,05] de > 4 à 6 ans et
- RR = 0,63 [0,41 ; 0,96] pour > 6 ans.

Trabert [31] a également souligné que **les estrogènes donnés plus de 10 ans augmentaient le risque relatif** à 2,15, 95 % CI 1,30-3,57. Pour l'association estroprogestative, le RR est de 1,68, 95 % CI 1,13-2,49.

La HAS [1] rapporte l'étude de cohorte de Hildebrand [32], 297 cancers de l'ovaire ont été identifiés chez 54 436 femmes ménopausées en début d'étude. L'incidence des cancers de l'ovaire était significativement augmentée chez les utilisatrices en cours d'estrogènes seuls : RR = 2,07 [1,50 ; 2,85] ; le risque relatif augmentait de 25 % pour chaque période de 5 ans d'utilisation : RR = 1,25 [1,15 ; 1,36] ; il était de 2,89 [1,71 ; 4,87] pour une utilisation en cours \geq 20 ans. Avec l'utilisation des estroprogestatifs, il n'a pas été observé d'augmentation significative de l'incidence, quelle que soit la durée du traitement. Dans l'étude de Corrao [33], étude de cohorte constituée à partir de la base de données du service de santé de Lombardie, la population concernée était les femmes âgées de 50 à 75 ans ayant eu au moins une prescription de THM (estrogène administré par voie orale, vaginale ou transdermique, seul ou associé à un progestatif) entre 1998 et 2000. Les femmes ayant eu une prescription de THM avant le début du suivi, ayant été hospitalisées pour cancer ou suivies pendant moins de 6 mois

ont été exclues. Au total, 73 505 femmes ont été incluses pour un suivi de 471 612 années-femmes, dont 93 638 d'exposition au THM. Plus de 88 % des femmes ont commencé leur traitement estrogénique par voie transdermique. Les femmes ayant été traitées moins de 6 mois constituaient le groupe de référence. Cette étude n'a pas montré de modification du risque de cancer de l'ovaire sous THM. De même, dans l'étude de cohorte CTS [34], le risque relatif de cancer de l'ovaire était 1,0 [0,75 ; 1,4] chez les femmes ayant utilisé le THM pendant moins de 6 ans. Ce risque était augmenté pour les femmes non obèses traitées à long terme : RR = 1,8 [1,2 ; 2,6] en cas d'IMC < 25 et RR = 1,7 [1,1 ; 2,8] en cas d'IMC compris entre 25 et 29.

Le type de progestatifs devrait également être intégré car l'étude finlandaise de Koskela-Niska [35] souligne que le risque peut être significativement augmenté en cas de traitement de plus de 5 ans comprenant de l'acétate de noréthistérone RIS = 1,42 [1,11 ; 1,77], mais pas en cas d'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone RIS = 1,26 [0,94 ; 1,64] ni de dydrogestérone, avec toutefois peu de patientes dans ce groupe.

IV. LES TYPES HISTOLOGIQUES PEUVENT-ILS VARIER SOUS L'INFLUENCE DU THM ?

Rappelons que la contraception orale protège contre le cancer de l'ovaire pour toutes les formes histologiques à l'exception des tumeurs mucineuses malignes et borderline [8].

L'étude de cohorte prospective initiée en 1995-1996 par Yang [36] concerne les membres de l'association américaine des retraités résidant dans 6 états disposant de registres de cancers. L'analyse a porté sur plus de 169 000 femmes pour un suivi total de 1 657 966 AF et a concerné les types histologiques. Sur les 849 cancers de l'ovaire identifiés et classés selon le type histologique, le risque de cancer quel que soit le type histologique était significativement augmenté chez les femmes prenant un THM : RR = 1,33 [1,16 ; 1,53]. Il était significativement augmenté pour les cancers séreux : RR = 1,50 [1,24 ; 1,81] et significativement diminué pour les cancers mucineux : RR = 0,37 [0,18 ; 0,80]. Les résultats de ces études interpellent pour ces types histologiques.

Enfin, dans l'étude européenne de Tsilidis [37], 126 920 femmes ont été incluses et 424 cancers épithéliaux invasifs de l'ovaire ont été diagnostiqués pour un suivi de plus de 1 000 000 AF. L'analyse a été ajustée sur l'IMC, la consommation de tabac, l'existence d'un antécédent d'ovariectomie unilatérale, d'hystérectomie, l'âge aux premières règles, le nombre de grossesses à terme, la durée d'utilisation d'une contraception orale.

Le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées (tous traitements confondus) au moment de leur inclusion était modérément augmenté : HR = 1,29 [1,01 ; 1,65] par rapport aux femmes non traitées. Pour les femmes traitées par estrogènes seuls, le *hazard ratio* était de 1,63 [1,08 ; 2,47].

V. FAUT-IL MODIFIER LA PRESCRIPTION DU THM PAR CRAINTE DU CANCER DE L'OVAIRE ?

Compte tenu des données de cancérogenèse et épidémiologiques, le risque de cancer de l'ovaire apparaît faible et ne remet pas en cause l'intérêt des THM, compte tenu des bénéfices, si les médecins intègrent les notions de fenêtre d'intervention, d'administration des estrogènes par voie percutanée et de l'association aux estrogènes de progestatifs et en particulier de la progestérone micronisée ou à la rétrogestérone.

Rappelons cependant que la puissance des études selon le type de molécule progestative ne permet pas de conclure sur le niveau de protection contre ce risque de cancer ovarien.

Le médecin doit intégrer ces données pour l'information des patientes souhaitant bénéficier de THM prolongé plus de 10 ans.

En conclusion, pour la pathologie de l'ovaire, il est difficile de faire un lien définitif 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 (parmi les plus récentes) seraient en faveur d'une augmentation légère du risque, particulièrement avec les traitements estrogéniques ou estroprogestatifs séquentiels prolongés de plus de 10 ans.

Les risques de cancers générés par le THM sont maintenant mieux connus et sont faibles en risque absolu. Rappelons que par ailleurs, la prescription du THM permet un examen clinique et gynécologique

complet. La demande d'une échographie doit se justifier devant un symptôme pouvant faire évoquer un diagnostic de cancer de l'ovaire.

Ces risques doivent être intégrés avant la prescription d'un THM et le gynécologue devra toujours privilégier, dans l'intérêt de la patiente, l'analyse de la balance bénéfices-risques en tenant compte des recommandations de la HAS qui préconise : « 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. 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 ».

Bibliographie

- [1] HAS. Commission de la Transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause. Rapport d'évaluation. 28 mai 2014. Juillet 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause.
- [2] Lopès P. THM et cancers in Mises à Jour en gynécologie Médicale. CNGOF. Pub. par F Puech, E J Daraï, D Luton, Diffusion Vigot - Paris 2010;559-593.
- [3] Fournier A, Hill C. Médicaments et risques de cancer : l'exemple du THM. Rev Prat 2013 Oct;63(8):1117-21.
- [4] Lopès P au nom du GEMVI. THM : la balance penche du coté des bénéfiques. Rev Prat 2014 Feb;64(2):160-2.
- [5] Hill C, Fournier A. THM, beaucoup d'inconnues avant de dire que la balance penche du coté des bénéfiques. Rev Prat 2014 Feb;64(2):162-4.
- [6] Trétarre B, Arveux P, Lapôtre-Ledoux B, Molinié F. Cancer de l'ovaire in Estimation Nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. In VS 2013:66-69.
- [7] Fathalla MF. Incessant ovulation. A factor in ovarian neoplasia? Lancet 1971;2(7716):163.
- [8] Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G (collaborative group on Epidemiological studies of ovarian cancer). Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet 2008;371:303-314.
- [9] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. Nature 30 June 2011;474:609-615 doi:10.1038/nature10166.
- [10] Mørch LS, Løkkegaard E, Helms Andreasen A, Krüger-Kjær S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian Cancer. JAMA 2009;302(3):298-305.
- [11] Sallum LF, Sarian LO, Andrade LLDA *et coll.* Survival of women with ovarian carcinomas and borderline tumors is not affected by estrogen and progesterone receptor status. J Gynecol Oncol 2013;24(2):167-176.
- [12] Kurman RJ, Shih IE. The origin and pathogenesis of epithelial Ovarian Cancer. A proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010;34:433-443.
- [13] Flesken-Nikitin A, Il Hwang C Cheng CY *et al.* Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. Nature 2013;495:241-5, doi:10.1038/nature11979.
- [14] Whittemore A, Harris R, Itnyre J and the collaborative Ovarian Cancer Group Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Am J Epidemiol 1992;136:1184-1203.
- [15] ANAES-AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 11/5/2004. www.has-sante.fr.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1996;63:254-7.
- [20] 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.
- [21] Folsom AR, Anderson JP, Ross JA. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. Epidemiology 2004;15:100-4.
- [22] 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.

- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaeert B, Halabi S, Berchuck A. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:76-82.
- [27] Pearce CL *et al.* Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* 2009;115:531-9.
- [28] Zhou B, Sun Q, Cong R *et al.* Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):641-51.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Trabert B *et al.* Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer* 2012;107(7):1181-7. doi: 10.1038/bjc.2012.397. Epub 2012.
- [32] Hildebrand JS *et al.* Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: associations differ by regimen. *Int J Cancer* 2010;127:2928-35.
- [33] Corrao G *et al.* Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Annals of oncology* 2008;19:150-155.
- [34] Canchola AJ *et al.* Body size and the risk of endometrial cancer by hormone therapy use in postmenopausal women in the California teachers study cohort. *Cancer causes control* 2010;21:1407-16.
- [35] Koskela-Niska V *et al.* Ovarian cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. A nationwide study. *Climacteric* 2013;16:48-53.
- [36] Yang HP *et al.* Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2011; 131:938-948.
- [37] Tsilidis KK *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2011; 22(8):1075-84.