

# THM : cancers et mortalité

Caroline POUDOU<sup>1</sup>, Hortense BAFLET<sup>2</sup>, Cédric NADEAU<sup>1</sup>, Anne-Laure ROLLAND<sup>2</sup>,  
Sophie CATTEAU-JONARD<sup>2,3,4</sup>, **Geoffroy ROBIN**<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Service Gynécologie-obstétrique et Médecine de la reproduction, CHU de Poitiers - 2 Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.

<sup>2</sup> Service de Gynécologie Médicale, Orthogénie et Sexologie. Hôpital Jeanne de Flandre – CHU de Lille – avenue Eugène Avinée 59073 Lille cedex, France.

<sup>3</sup> Service d'Assistance Médicale à la Procréation et Préservation de la Fertilité – CHU de Lille – avenue Eugène Avinée 59037 Lille cedex, France.

<sup>4</sup> Université de Lille – Faculté de Médecine – 2 avenue Eugène Avinée – 59120 Loos, France

RPC Les Femmes Ménopausées  
Paris Santé Femmes 2021

# THM et cancers - préambule

- Littérature très complexe
- Hétérogénéité des profils-patientes, des molécules utilisées, de la voie d'administration des oestrogènes, des durée de suivi...
- Pas d'études randomisées avec les molécules utilisées en France

# THM et cancer du sein

- WHI (USA, 2003) :
  - Pas d'augmentation du risque avec ECE seuls (NP1)
  - RR de cancer du sein attribuable au THM [ECE + MPA]  $\approx 1,25$  après 5 ans de traitement (NP1)
  - Le risque absolu estimé
    - 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans
    - 6 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 10 ans.
- Etudes observationnelles européennes montrent que le risque attribuable au THM est :
  - plus élevé avec traitements estro-progestatifs qu'avec estrogènes seuls (NP1) ;
  - dépendant du type de progestatif utilisé  $\rightarrow$  non augmenté avec associations E2 et progestérone micronisée ou dydrogestérone pour durée < 5 ans (NP2) ;
  - non influencé par la selon la voie d'administration des estrogènes (NP2).
- Disparition du sur-risque de cancer du sein à l'arrêt pour des durées d'arrêt de 5 à 10 ans (NP1).

Chlebowski et al. JAMA 2003 ; Anderson et al. JAMA 2004 ; Fournier et al. Breast Cancer Res Treat 2008 ; Bakken et al. Int J Cancer 2011 ; Mikkola et al. JCEM 2015; Vinogradova et al. BMJ 2020

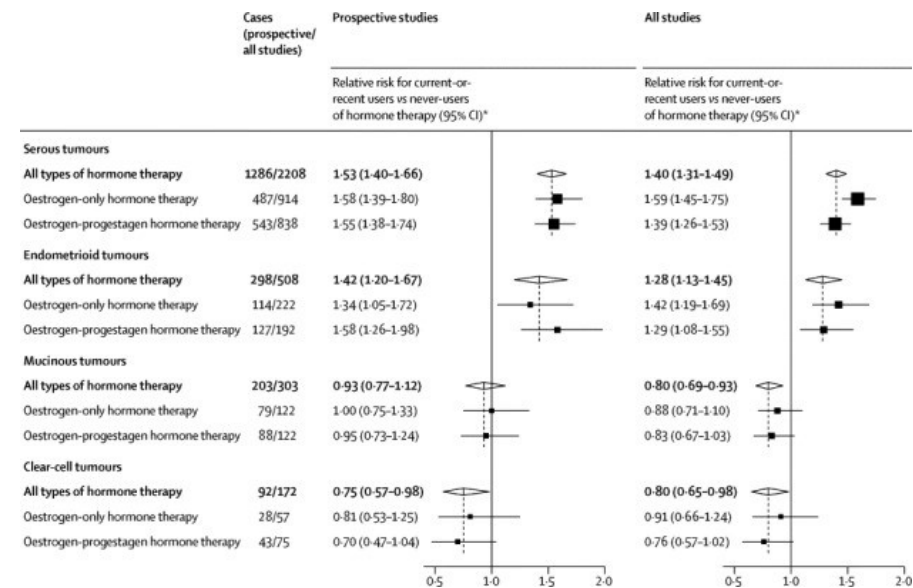
Table 3 Relative risks for invasive breast cancer by type of HRT and duration of exposure, compared with HRT never-use

HRT type and duration of exposure (years)	Cases/PY <sup>a</sup>	Relative risk <sup>b</sup> (95%CI)
None	766/244,632	1 (ref)
Estrogen alone	76/20,347	1.29 (1.02-1.65)
<2	24/6,747	1.26 (0.83-1.89)
[2-4]	18/5,705	1.13 (0.70-1.81)
[4-6]	14/3,172	1.50 (0.88-2.56)
6+	13/3,301	1.31 (0.76-2.28)
<i>p for trend</i>		0.73
Estrogen + progesterone	129/40,537	1.00 (0.83-1.22)
<2	18/8,697	0.71 (0.44-1.14)
[2-4]	33/11,647	0.95 (0.67-1.36)
[4-6]	30/7,619	1.26 (0.87-1.82)
6+	43/10,111	1.22 (0.89-1.67)
<i>p for trend</i>		0.04
Estrogen + dydrogesterone	108/31,045	1.16 (0.94-1.43)
<2	16/6,923	0.84 (0.51-1.38)
[2-4]	28/8,697	1.16 (0.79-1.71)
[4-6]	21/5,590	1.28 (0.83-1.99)
6+	35/7,876	1.32 (0.93-1.86)
<i>p for trend</i>		0.16
Estrogen + other progestagens	527/104,243	1.69 (1.50-1.91)
<2	86/22,792	1.36 (1.07-1.72)
[2-4]	134/30,189	1.59 (1.30-1.94)
[4-6]	106/19,942	1.79 (1.44-2.23)
6+	156/23,817	1.95 (1.62-2.35)
<i>p for trend</i>		0.01
Weak estrogens <sup>c</sup>	56/17,091	0.90 (0.68-1.18)
Others <sup>d</sup> / unknown HRT	82/21,071	1.27 (1.01-1.60)
Mixed <sup>e</sup>	538/130,594	1.25 (1.11-1.41)

- Pour limiter le sur-risque de cancer du sein attribuable au traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier l'association des estrogènes avec la progestérone ou la dydrogestérone (grade B).
- En cas d'hystérectomie, il n'y a pas de bénéfice mammaire à associer la progestérone ou un progestatif à l'estradiol (grade A).

# THM et cancer de l'ovaire

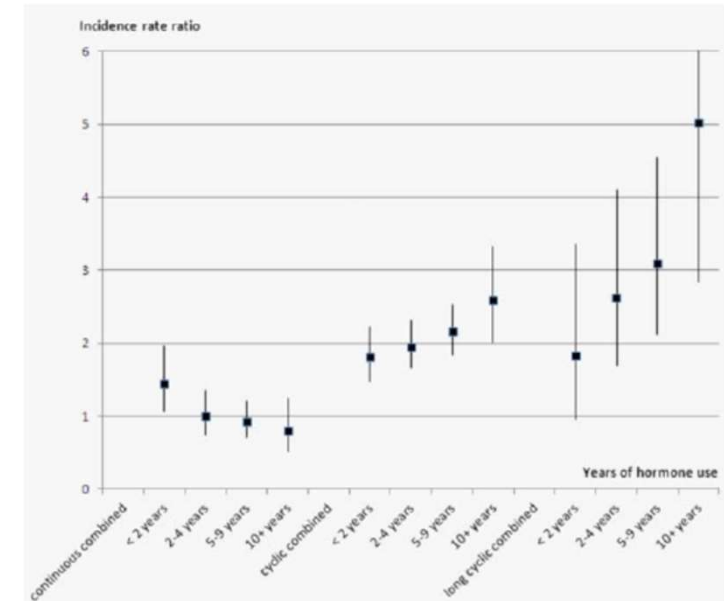
- La plupart des études d'observation rapportent  $\uparrow$  risque des cancers sévères associé au THM (NP2)
  - $\uparrow$  RR avec durée du traitement.
- Pas d'augmentation de ce risque dans la WHI
  - pour durée de 5 ans de traitement.
- Une méta-analyse (2015) rapporte RR  $\approx$  1.5 (NP2) :
  - Quel que soit le type de THM : E2 seuls et associations estro-progestatives
  - Quelle que soit la durée du THM.
  - Sur-risque attribuable  $\approx$  1 cas supplémentaire pour 8000 femmes traitées.
  - Concerne essentiellement les cancers sévères et endométrioïdes



Negri et al. 1999 ; Lacey et al. 2006 ; Danforth et al. 2007 ; Manson et al. JAMA 2013 ; Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Lancet 2015 ; Trémollières et al. Lancet 2015 ; Shi et al. Menopause. 2016 ; Liu et al. Front Endocrinol. 2019

# THM et cancer de l'endomètre

- E2 systémiques utilisés seuls → ↑ risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre (augmente avec la durée du traitement) (NP1).
- Ce sur-risque de cancer de l'endomètre
  - n'est plus observé avec l'association d'un progestatif à l'estrogénothérapie (NP1).
  - est diminué pour les schémas combinés pour des durées < 10 ans (NP1).
- Pour les schémas séquentiels : pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous réserve d'une durée minimale de prise du progestatif de 12 jours/mois (NP2).
- Dans le cadre d'une association estro-progestative, le type de progestatif pourrait influencer le risque endométrial (NP3)
  - progestatifs de synthèse seraient peut-être plus efficaces que progestérone et dydrogestérone



Grady et al. *Obstet Gynecol.* 1995 ; Beresford et al. *Lancet.* 1997 ; Beral et al. *Lancet* 2005 ; Lacey et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 ; Jaakkola et al. *Obstet Gynecol.* 2009 ; Allen et al. *Am J Epidemiol.* 2010 ; Trabert et al. *Int J Cancer.* 2013 ; Fournier et al. *Am J Epidemiol.* 2014 ; Mørch et al. *Int J Cancer.* 2016 ; Sjögren et al. *Maturitas* 2016.

**Il est recommandé d'associer un progestatif pour la prévention du cancer de l'endomètre induit par les estrogènes (grade A) ; la durée recommandée de prise d'un progestatif dans les THM séquentiels doit être au minimum de 12 jours par mois (grade B) ou au mieux selon un schéma combiné (grade A).**

# THM et cancer colorectal

- La très grande majorité des études et méta-analyses rapportent ↓ du risque de cancer colorectal associé au THM (NP2).
  - Influence de la voie d'administration des œstrogènes :
    - voie transdermique > voie orale (NP2)
  - Pas d'influence des progestatifs (NP3).
- Dans l'essai randomisé WHI, l'association d'ECE et de MPA, était associé à ↓ du risque de cancer du colorectal (NP2).

Table 2 Risk of colon and rectal cancer with hormone use

Hormone use	Person years	Colon cancer		Rectum cancer	
		Cases	RR* (95 % CI)	Cases	RR* (95 % CI)
<b>Systemic hormone therapy (HT)</b>					
Never any hormone therapy	6,659,152	5713	1.00	3521	1.00
Previous systemic	1,240,274	1028	0.98 (0.91–1.05)	581	0.89 (0.82–0.98)
Current systemic	1,457,801	887	0.84 (0.78–0.90)	602	0.87 (0.79–0.95)
<b>Long-term current systemic HT</b>					
10+, years	146,157	145	0.72 (0.61–0.85)	95	0.89 (0.72–1.09)
<b>Type of HT</b>					
Estrogen only	489,576	317	0.77 (0.68–0.86)	217	0.83 (0.72–0.96)
Estrogen + progestin <sup>a</sup>	916,243	521	0.88 (0.80–0.96)	362	0.89 (0.80–1.00)
Tibolone	51,981	49	1.04 (0.78–1.37)	23	0.80 (0.53–1.20)
<b>Type of regimen</b>					
Cyclic estrogen + progestin <sup>b</sup>	614,610	307	0.85 (0.76–0.96)	220	0.87 (0.76–1.01)
Continuous estrogen + progestin	301,634	214	0.91 (0.79–1.04)	142	0.93 (0.79–1.10)
<b>Progestin type<sup>c</sup></b>					
NETA continuous combined	293,396	212	0.92 (0.80–1.05)	141	0.95 (0.80–1.12)
NETA cyclic combined	335,496	160	0.81 (0.69–0.95)	118	0.85 (0.71–1.02)
MPA cyclic combined	106,206	54	0.94 (0.72–1.23)	36	0.87 (0.62–1.20)
Levonorgestrel cyclic combined	92,143	40	0.73 (0.54–1.00)	37	0.97 (0.70–1.34)
<b>Progestin dose</b>					
Continuous estrogen + progestin, high dose <sup>d</sup>	246,777	185	0.93 (0.80–1.07)	126	0.98 (0.82–1.17)
Continuous estrogen + progestin, low dose <sup>d</sup>	54,975	29	0.80 (0.55–1.15)	17	0.71 (0.44–1.14)
<b>Route of administration</b>					
Estrogen, oral	403,684	289	0.80 (0.71–0.90)	190	0.85 (0.73–0.98)
Estrogen, transdermal	85,893	28	0.52 (0.36–0.76)	27	0.72 (0.49–1.06)
Cyclic estrogen + progestin, oral	553,626	271	0.83 (0.73–0.94)	200	0.88 (0.76–1.01)
Cyclic estrogen + progestin, transdermal	60,983	36	1.16 (0.84–1.60)	20	0.86 (0.55–1.33)
Continuous estrogen + progestin, oral	296,336	211	0.91 (0.79–1.04)	141	0.94 (0.79–1.01)
Vaginal estrogen	372,355	381	1.00 (0.90–1.10)	199	0.90 (0.78–1.04)

Nanda et al. Obstet Gynecol 1999 ; Grodstein et al. Am J Med 1999; Lin et al. 2012 ; Mørch et al. Eur J Epidemiol 2016 ; Botteri et al. BMJ Open 2017

# THM et autres cancers digestifs

- Cancer du pancréas :
  - ↓ *risque de cancer du pancréas chez les femmes utilisant un THM (NP2).*
  - *Effet bénéfique de la durée du THM (NP3).*
  - *Effet bénéfique plus important avec estrogènes seuls qu'avec les associations oestroprogestatives (NP3).*
- Cancer de l'œsophage et de l'estomac :
  - ↓ *risque de cancer de l'œsophage sous THM, quel que soit son type histologique (épidermoïde, adénocarcinome) (NP2).*
- Cancer primitif du foie :
  - *Une étude cas-témoins et une large étude de cohorte rapportent ↓ risque de cancer du foie chez utilisatrices d'un THM (≈ - 20%) (NP2).*
  - *Cette diminution du risque :*
    - est associée à la prise d'estradiol seul ou combiné avec un progestatif (quel qu'en soit son type),
    - Est plus importante avec les schémas combinés qu'avec les schémas séquentiels (NP3).

*Brusselaers et al. Int J Cancer 2017 ; Holm et al. Horm Cancer 2018 ; Gallus et al. Br J Cancer 2001 ; Menon et al. United European Gastroenterol J. 2014 ; Green et al. Int J Cancer 2012 ; Wang et al. Dis Esophagus 2016 ; Lee et al. Am J Epidemiol 2013 ; Sadr-Azodi et al. United European Gastroenterol J 2017 ; Tavani et al. Br J Cancer 1993 ; Hassan et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017.*



# THM et cancers : synthèse

Augmentation des risques  
de cancer du sein (NP1)  
et de cancer de l'ovaire de types  
séreux et endométroïde (NP2)



Diminution des risques  
de cancer colo-rectal (NP2),  
de cancer pancréas (NP2),  
de cancer de l'œsophage (NP2),  
de cancer de l'estomac (NP2)  
et de cancer du foie (NP3)

Peu d'effet sur le risque de cancer endométrial

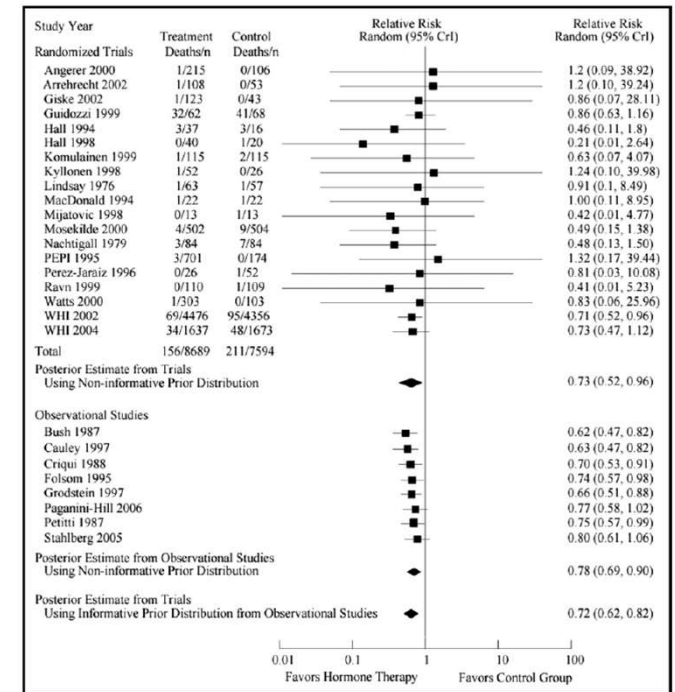
(si schéma combiné ou si au moins 12 jours par mois de progestérone ou progestatif pour schéma séquentiel)



# THM et mortalité

- L'essai WHI :
  - ↓ de mortalité associée au THM (ECE + MPA et ECE seuls) chez les femmes dans la tranche 50 - 59 ans (NP2).
  - Pour les autres tranches d'âges (60-69 ans et 70-79 ans): pas de différence significative sur la mortalité (NP2).
- Toutes les méta-analyses d'études d'observation et incluant les essais randomisés confirment ↓ de la mortalité globale associée au THM pour ♀ < 60 ans (NP2).

Rossouw et al. JAMA 2002 ; Manson et al. JAMA 2017 ; Salpeter et al. J Gen Intern Med 2004 ; Salpeter et al. Am J Med 2009 ; Ha-Vinh et al. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010 ; Benkhadra et al. J Clin Endocrinol Metab 2015.



Tout âge confondu, le traitement hormonal de la ménopause n'augmente ni la mortalité globale ni celle liée aux maladies cardio-vasculaires ou au cancer du sein (NP2).



**FIN**

*Merci pour votre attention*