



Risque du cancer de l'endomètre et THM : résultats de l'étude E3N

**Nathalie Chabbert-Bufferet,
Alban Fabre, Zohra Rahy, Agnès Fournier, Françoise Clavel-Chapelon**

MHT et risque de cancer de l'endomètre

- Problème de santé publique
 - 10 millions de femmes ménopausées en France, 16 millions en 2050
 - prévalence élevée de l'utilisation de THM
- Etudes antérieures ont montré une augmentation du risque de cancer de l'endomètre avec l'utilisation d'oestrogènes seuls (Ziel 1975, Smith 1975)
- Impact des THM sur le risque de cancer de l'endomètre ?

Risques et bénéfices des différents traitements

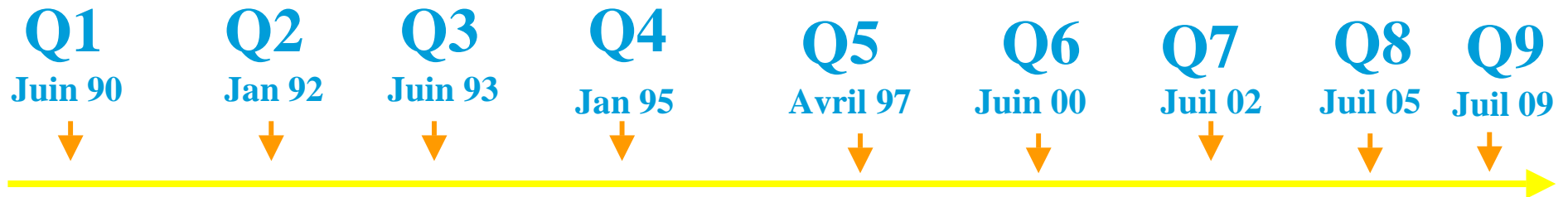
Les THM comportent chez les femmes non hystérectomisées :

- un estrogène : estradiol/CEE, administré par voie orale ou non orale
- un progestatif :
 - synthétique : l'Europe et en particulier la France dispose de nombreux progestatifs différents non utilisés aux USA
 - progestérone micronisée :
 - commercialisée depuis 1998 aux USA
 - peu étudiée
 - E3N est la seule cohorte au monde à ce jour, à avoir un grand nombre d'utilisatrices.

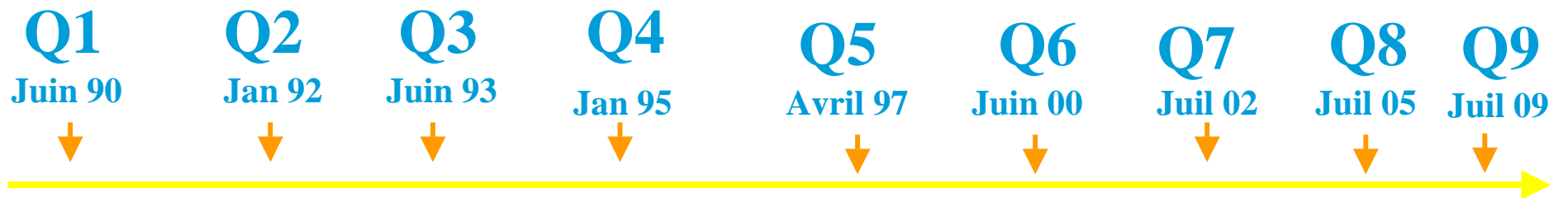
E3N - Population étudiée

- 98 995 femmes âgées de 45 à 60 ans en 1990 adhérentes de la MGEN
- Exclusion des femmes
 - avec données de suivi manquantes
 - ayant déjà eu un cancer
 - non ménopausées
 - hystérectomisées
- Restent 66 324 femmes (585199 personnes années)

E3N – Suivi



E3N – Suivi



E3N

Données sur les THM

- Age au début
- Nom du traitement
- Durée



- Mise à jour à chaque questionnaire
⇒ Pour chaque femme : âge de début, âge de fin, durée d'utilisation, type de THM

Caractéristiques de la population

	Never user of MHT (n = 19037)	Ever user of MHT (n = 47287)
<hr/>		
BMI (kg/m²)		
<=20	12%	15%
20 - 25	56%	66%
>25	32	20%
Age at menopause (years)		
<48	11%	16%
48 - 52	42%	52%
>52	47%	33%
Use of oral contraceptives		
No	51%	34%
<=10 yrs	18%	24%
>10 yrs	13%	19%
Yes, but missing duration	19%	24%
Premenopausal use of Progestagen		
No	71%	53%
Yes	29%	47%

Caractéristiques comparables

- Tabagisme, diabète, HTA, niveau d'éducation, activité physique
- Age ménopause, ménarche, parité , suivi gynécologique
- Atcd familial cancer endomètre
- Atcd personnel de pathologie bénigne utérine (fibrome, endométriose et polypes)

Traitements

User status (% of person-years)

never		34.0
past	76 {	12.8
current		42.2
ever, but unknown recency		11.0

Mean duration of use (years, mean \pm SD)

E alone	3.9 \pm 3.3
E and P	4.7 \pm 2.6
E and DG	4.5 \pm 2.9
E and other progestagen	4.5 \pm 2.7

Traitements

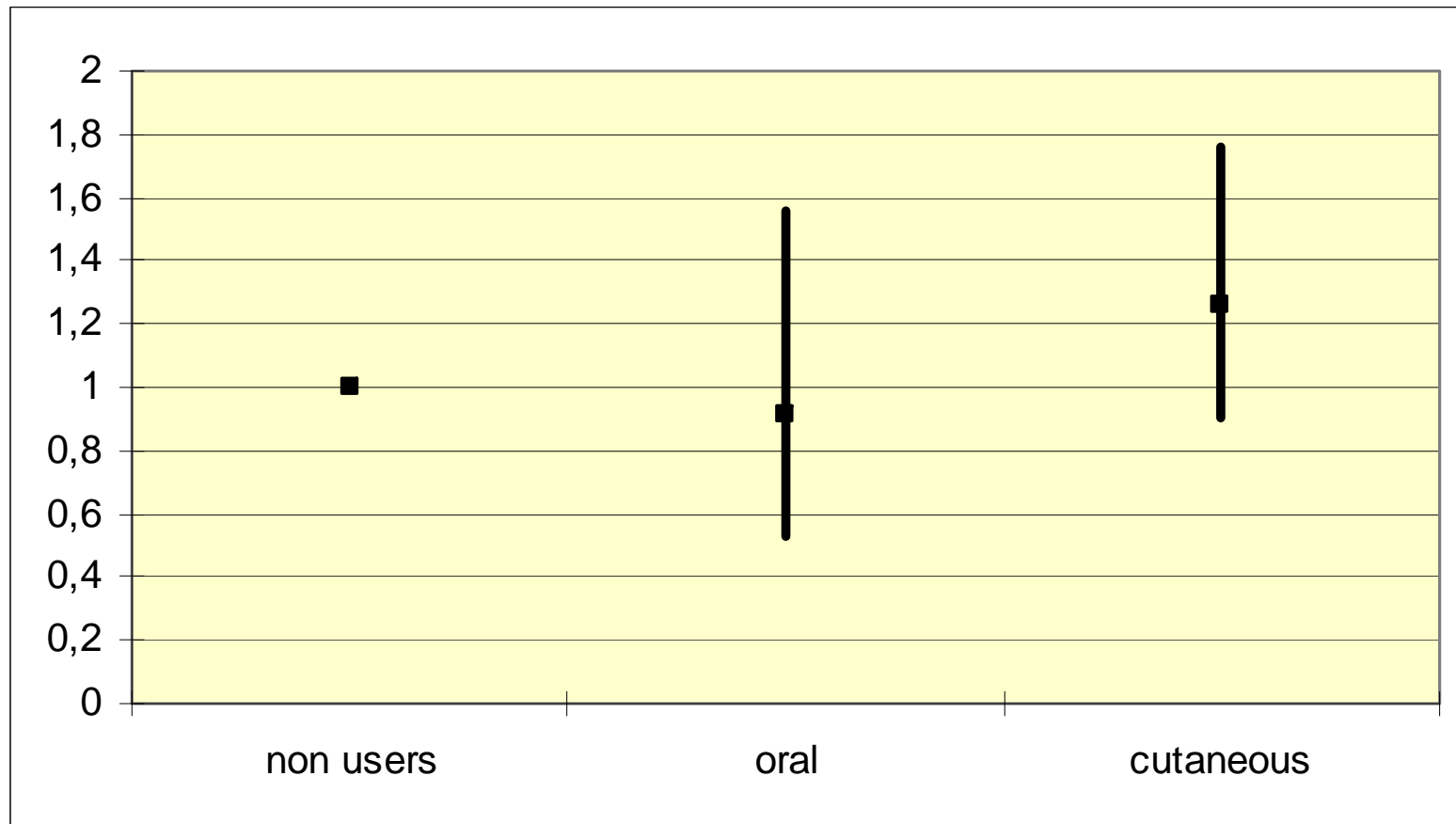
Estrogen type (unopposed or not, % of person-years among ever users)	
estradiol	85.8
estriol /promestriene	5.0
CEE	2.7
NA	6.5

Progestagen Type (% of person-years among ever users)	
E alone	7.6
E and P	21.0
E and DG	15.8
E and pregnane/norpregnane	39.8
E and Norsteroid	5.4
Tibolone	0.4
Other *	10

Route of administration of estrogens (% of person-years among ever users)	
oral	21.5
cutaneous	59.1
vaginal /nasal/intramuscular	11.8
NA	7.6

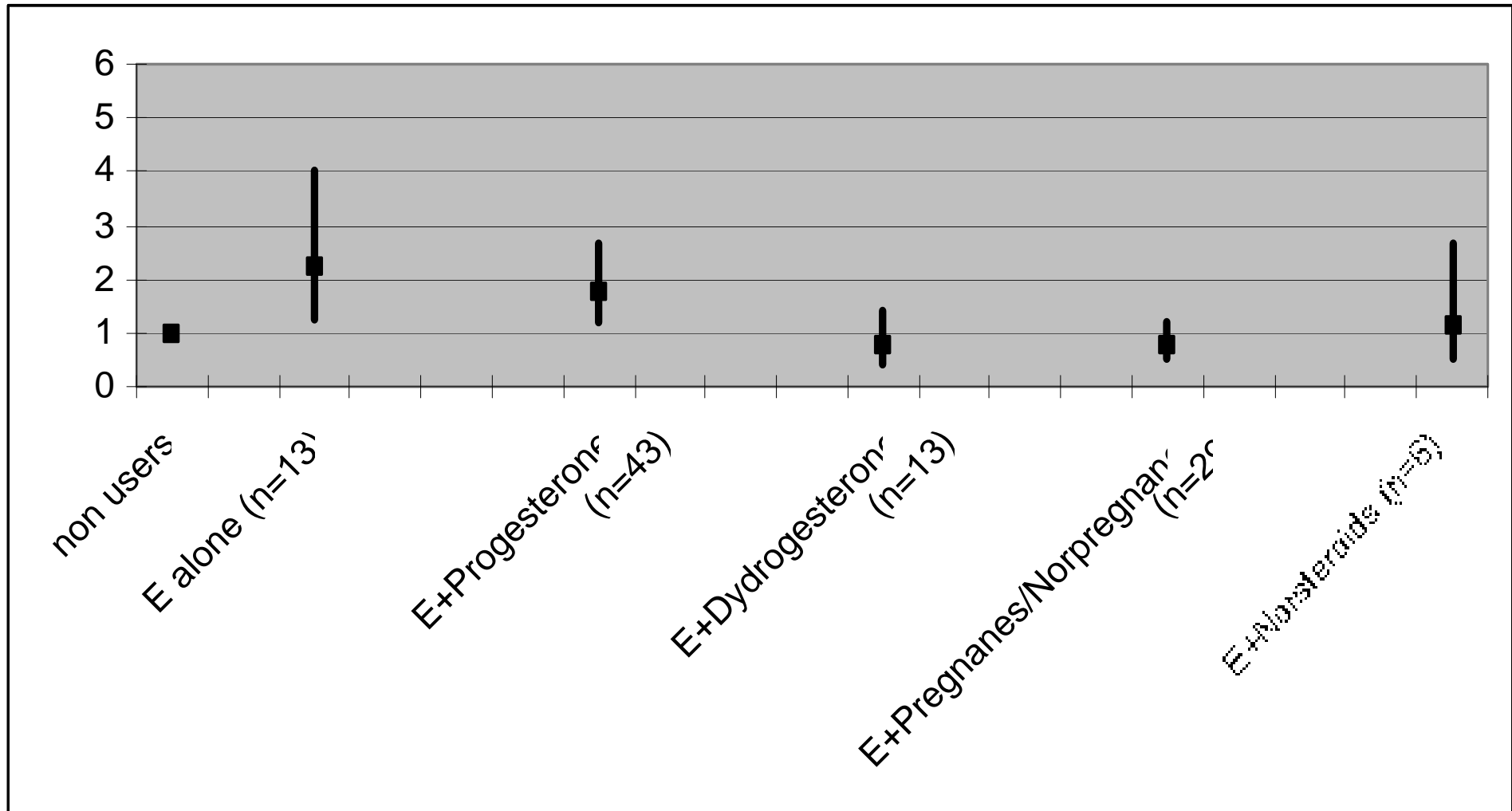
THM et risque de cancer de l'endomètre

n=219 cas
66 324 femmes (585 199 PA)



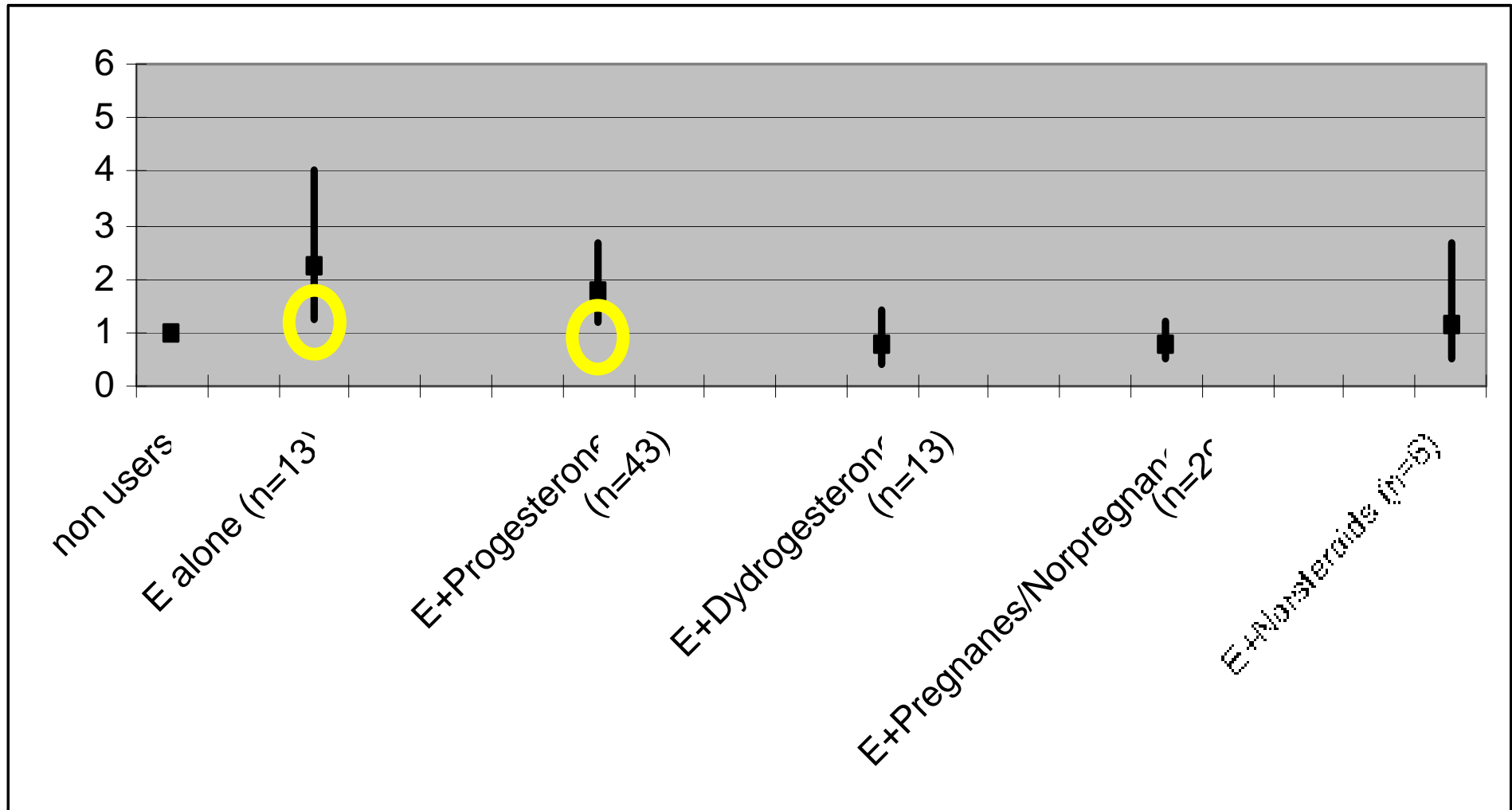
THM et risque de cancer de l'endomètre

n=219 cas



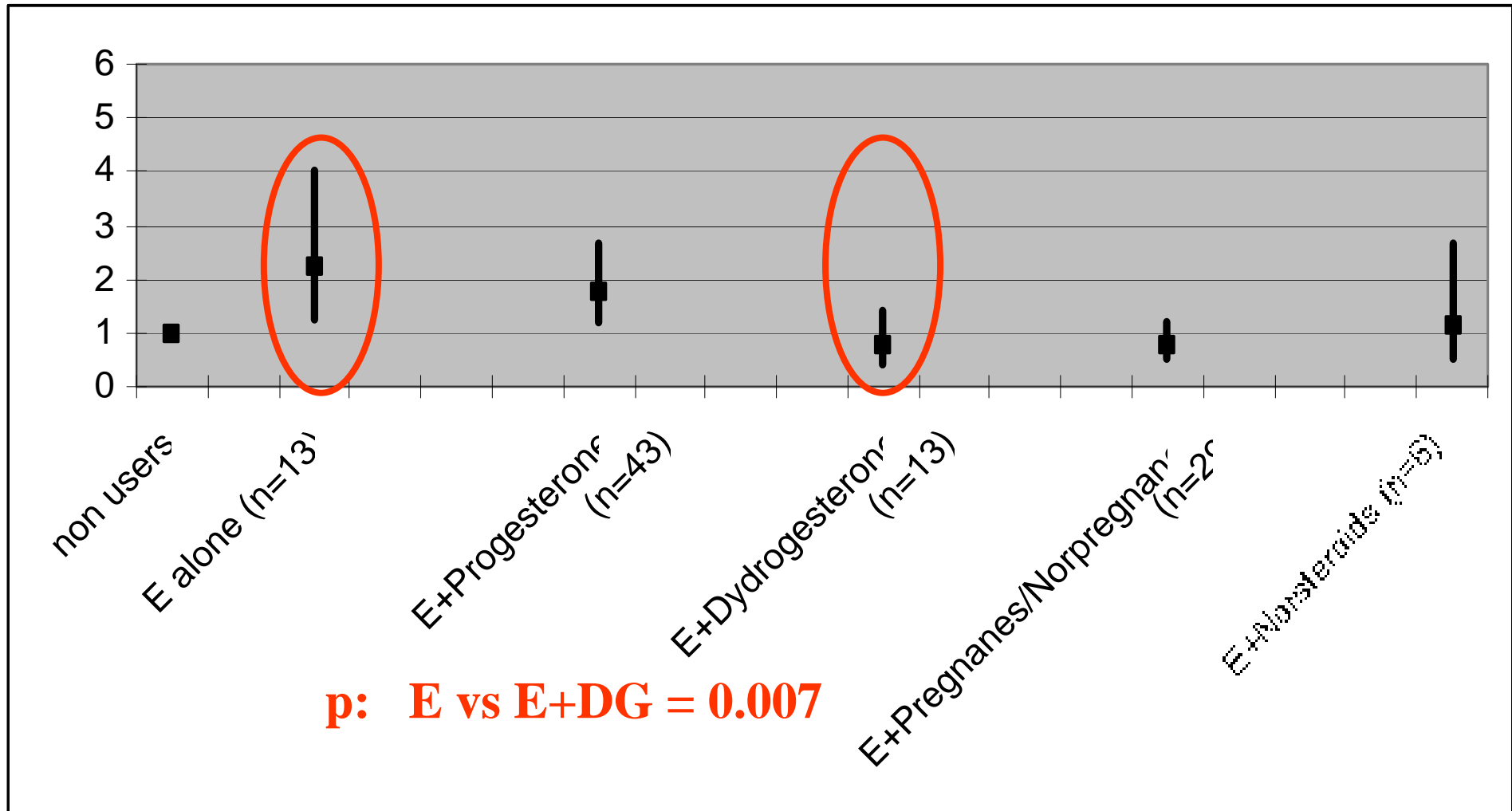
THM et risque de cancer de l'endomètre

n=219 cas



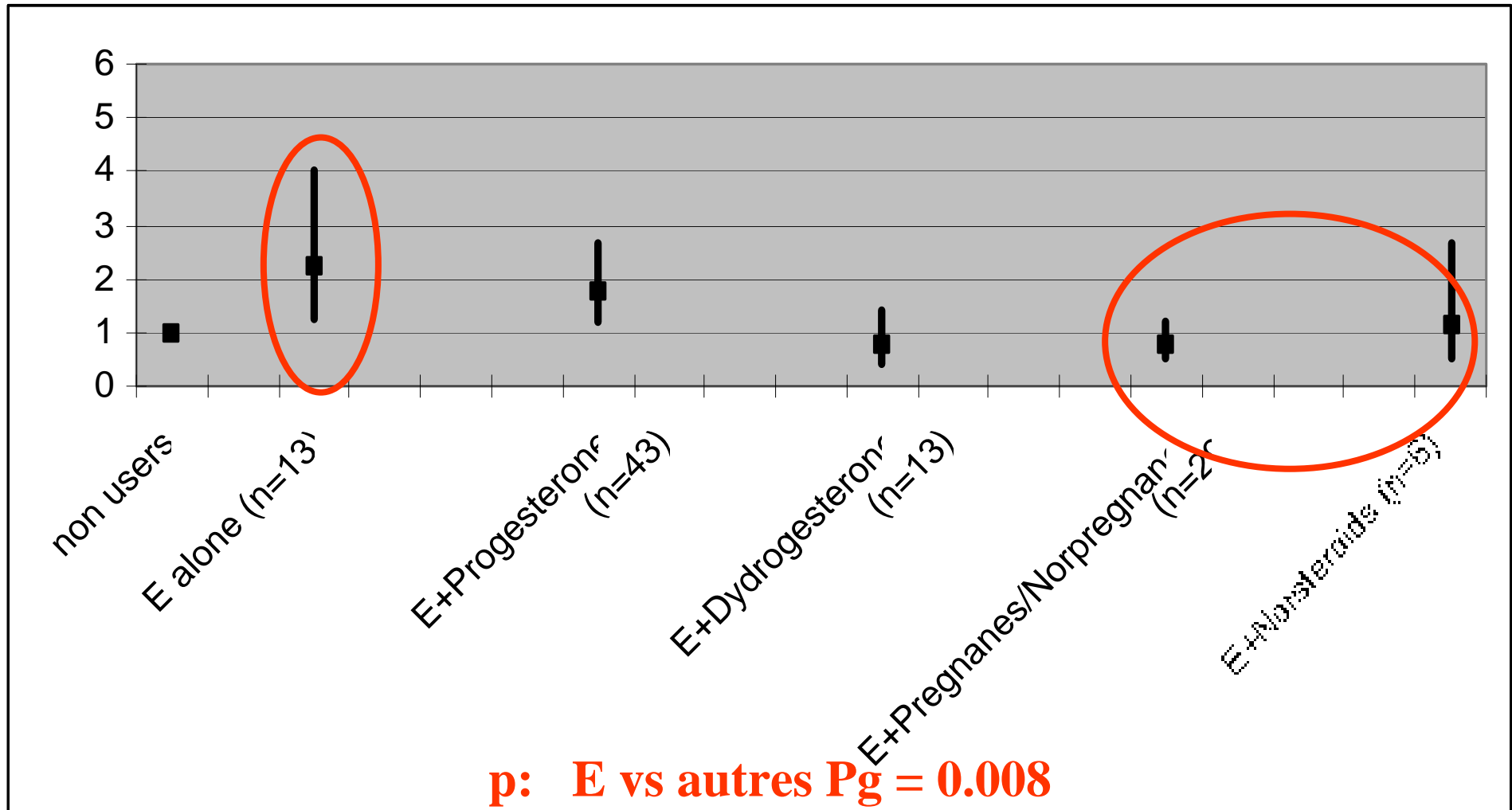
THM et risque de cancer de l'endomètre

n=219 cas



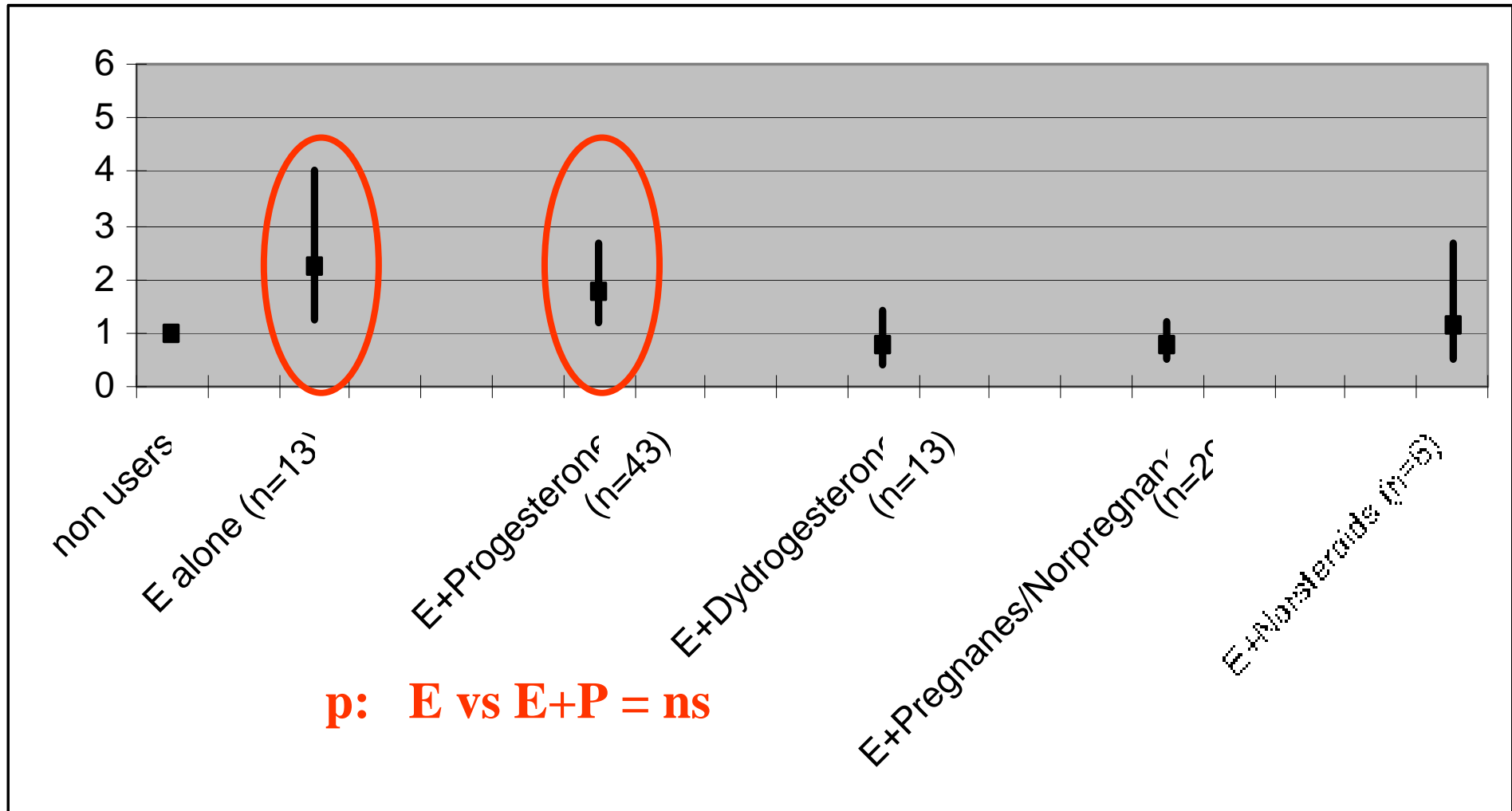
THM et risque de cancer de l'endomètre

n=219 cas

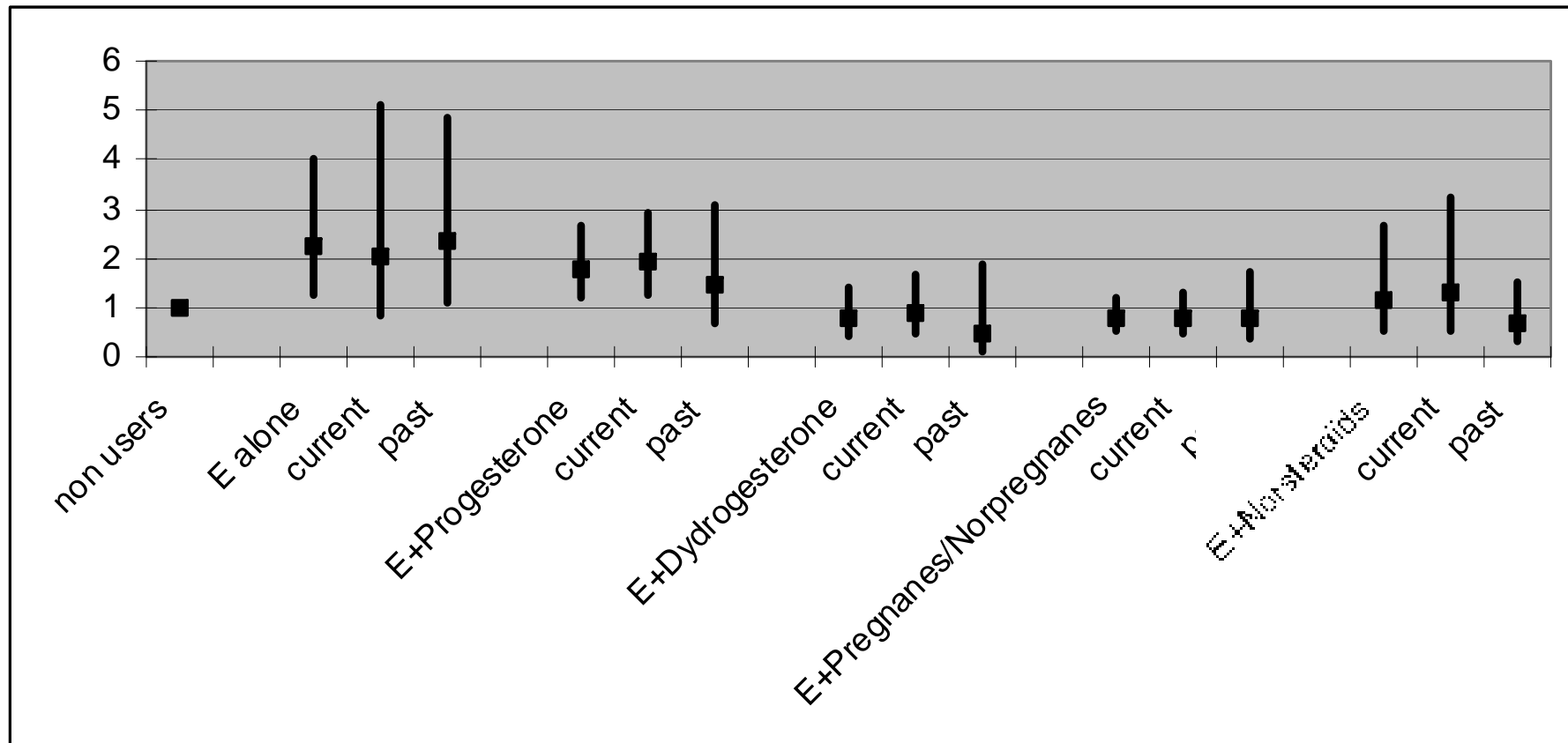


THM et risque de cancer de l'endomètre

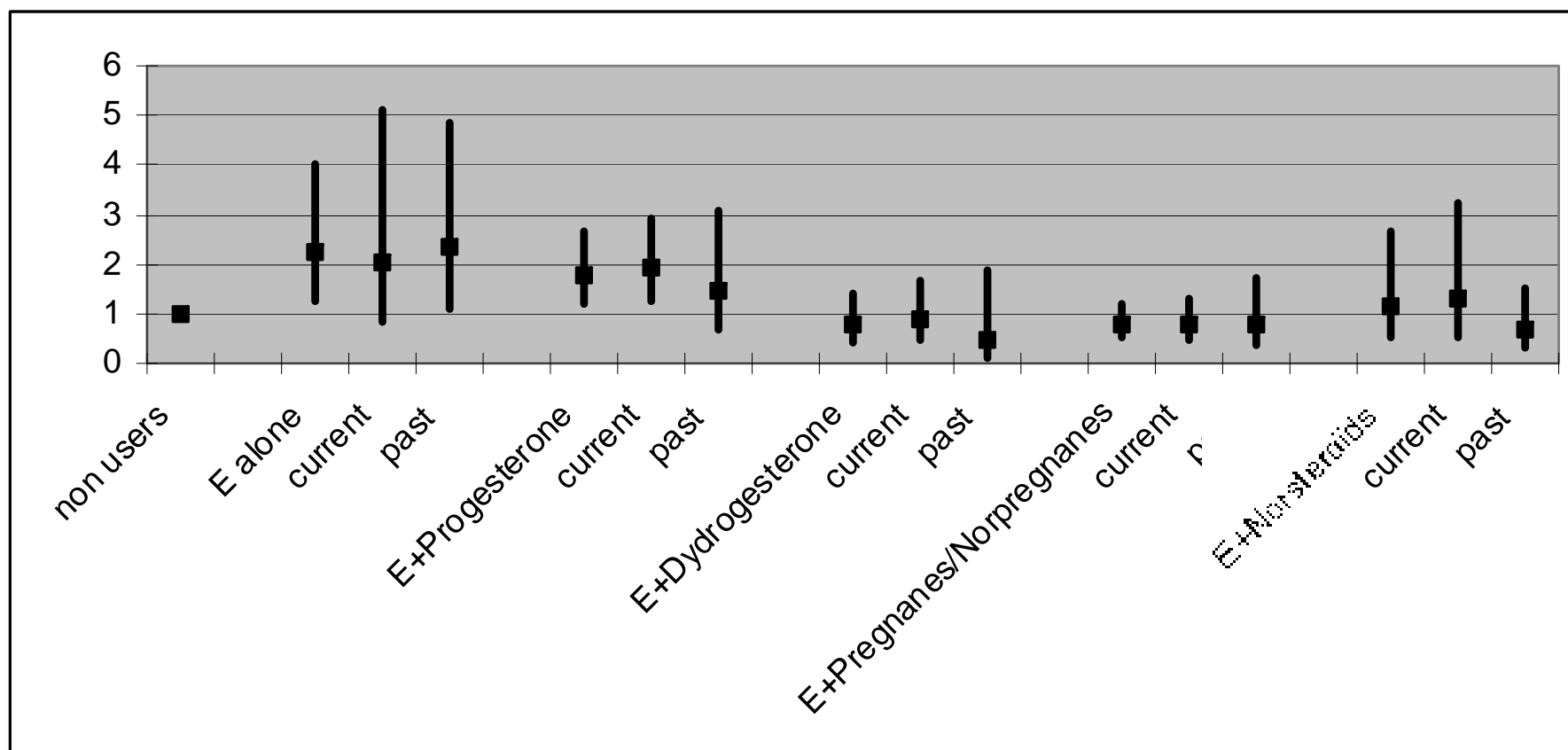
n=219 cas



THM et risque de cancer de l'endomètre (n=219 cas)

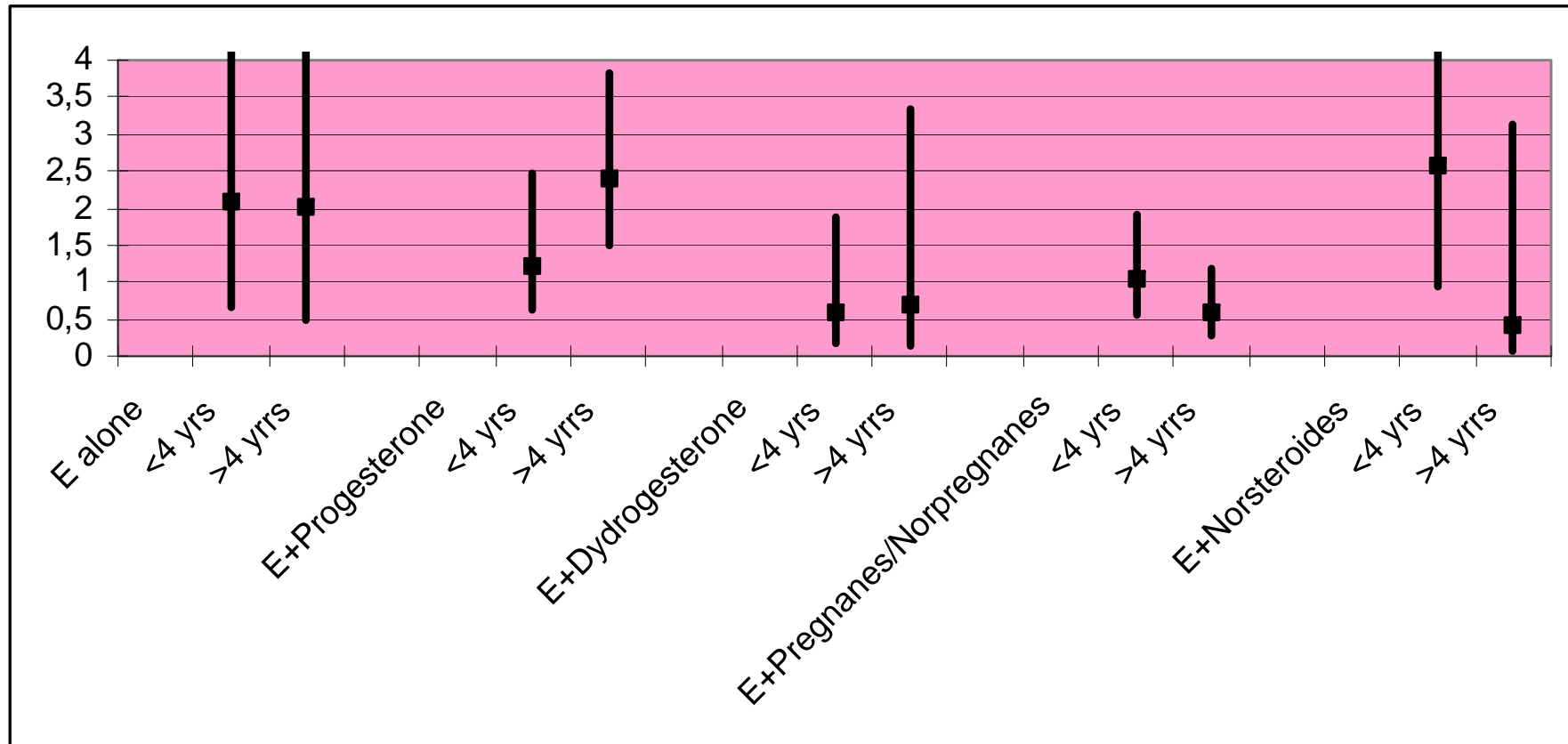


THM et risque de cancer de l'endomètre (n=219 cas)

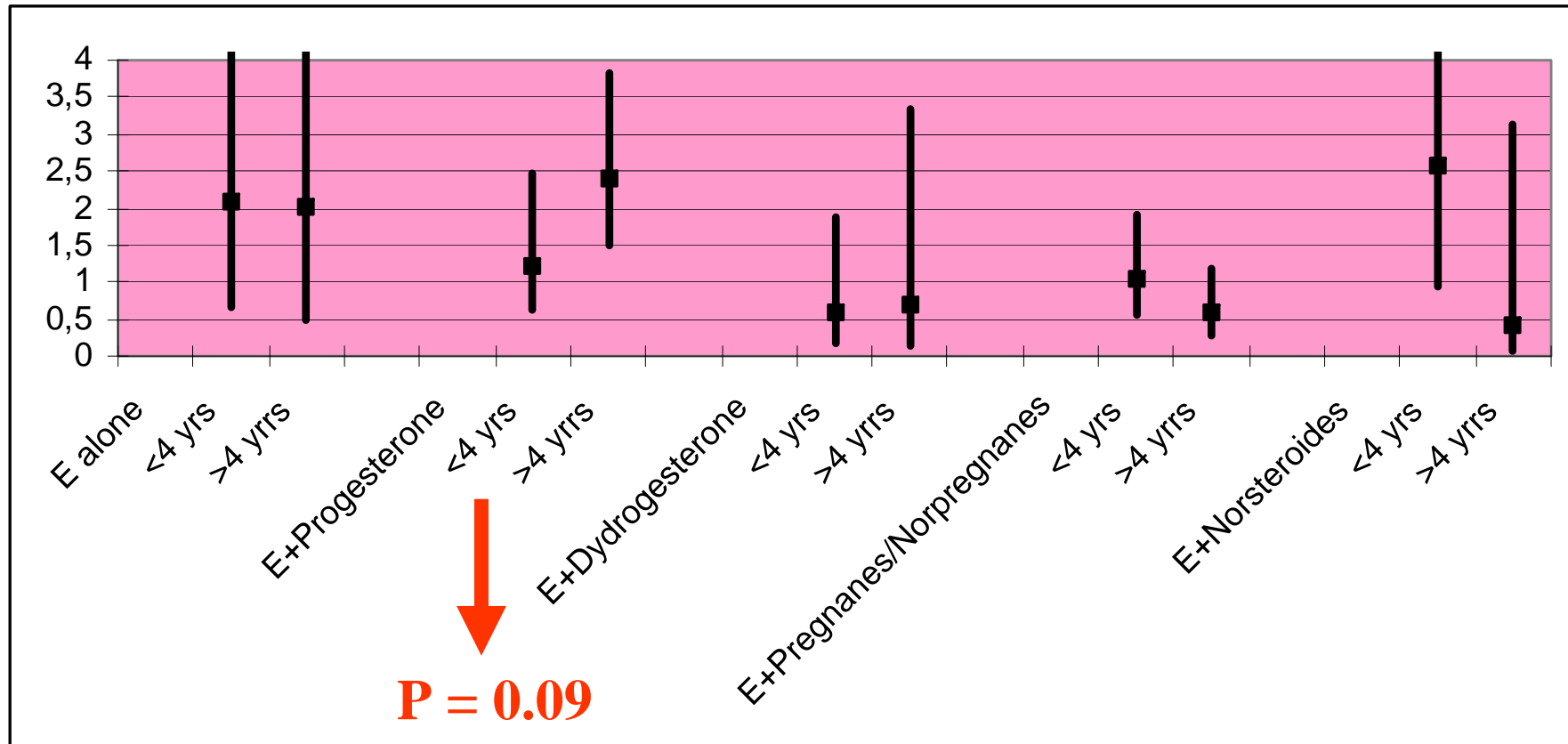


aucune différence significative entre current et past

THM et risque de cancer de l'endomètre (n=219 cas)



THM et risque de cancer de l'endomètre (n=219 cas)



Discussion THM associant E à Progestérone / endomètre

- THM associant E à Progestérone induirait 3 cas supplémentaires (7 vs. 4) pour 10 000 PA
- Diverses études suggèrent que la progestérone n'induit pas systématiquement une transformation sécrétoire de l'endomètre
- Etudes non contrôlées non randomisées
- La transformation sécrétoire est-elle un prédicteur de la non survenue d'un cancer endométrial ?

PEPI trial

Table 1.—Distribution of Endometrial Procedures Among Participants by Treatment Regimen*

Procedure	Treatment Regimen					Total
	Placebo	CEE Only	CEE + MPA (Cyclic)	CEE + MPA (Continuous)	CEE + MP	
Annual endometrial biopsy						
Baseline	119	119	118	120	120	596 (100%)
Follow-up visit, 12 mo	115	110	117	115	115	572 (96%)
Follow-up visit, 24 mo	112	104	112	111	110	549 (92%)
Follow-up visit, 36 mo	102	98	108	109	110	527 (88%)
Unscheduled biopsy†‡	11/10	115/79	20/16	11/9	17/14	174/128
D&C†§	1	24/21	2/2	1	0	28/25
Hysterectomy	2	7	3	0	2	14

*CEE indicates conjugated equine estrogens; MPA, medroxyprogesterone acetate; MP, micronized progesterone; and D&C, dilatation and curettage.

†Total number of procedures/number of women.

‡ $P < .001$ for placebo compared with CEE only; $P = .38$ for placebo compared with CEE + MPA (cyc), CEE + MPA (con), and CEE + MP.

§ $P < .001$ for placebo compared with CEE only; $P = .43$ for placebo compared with CEE + MPA (cyc), CEE + MPA (con), and CEE + MP.

|| $P = .04$ for overall comparison among groups.

PEPI trial

Table 2.—Summary of Endometrial Biopsy Changes Since Normal Baseline to Most Extreme Abnormal Results, by Treatment Regimen*

Result	Treatment Regimen					Total, No. (%)
	Placebo	CEE Only	CEE + MPA (cyc)	CEE + MPA (con)	CEE + MP	
Normal†	116	45	112	119	114	506 (84.9)
Simple (cystic) hyperplasia‡	1	33	4	1	5	44 (7.4)
Complex (adenomatous) hyperplasia‡	1	27	2	0	0	30 (5.0)
Atypia‡	0	14	0	0	1	15 (2.5)
Adenocarcinoma	1	0	0	0	0	1 (0.2)
Total	119	119	118	120	120	596 (100)

*Includes 30 cases in which the diagnosis was assigned by the local gynecologist because the local, central, and arbiter pathologists gave different options. See the first footnote to Table 1 for expansions of the abbreviations.

† $P=.16$ (normal vs abnormal) for placebo compared with CEE + MPA (cyc), CEE + MPA (con), and CEE + MP.

‡ $P<.001$ for placebo compared with CEE only.

Risque vasculaire

Le schéma E2P

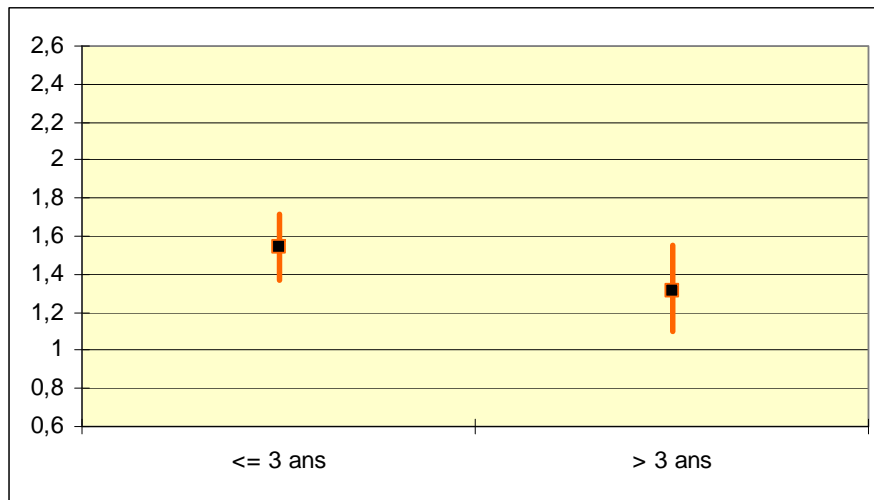
- **En cours d'évaluation pour les effets vasculaires**
- **Études**
 - **KEEPS**
 - **ELITE**

Risque de cancer du sein

THM et cancer du sein, selon le moment d'initiation après la ménopause

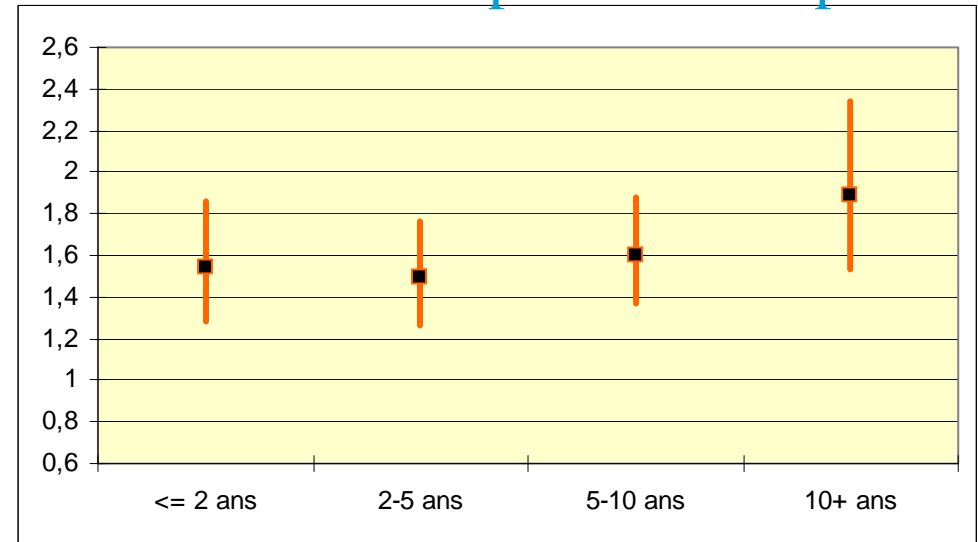
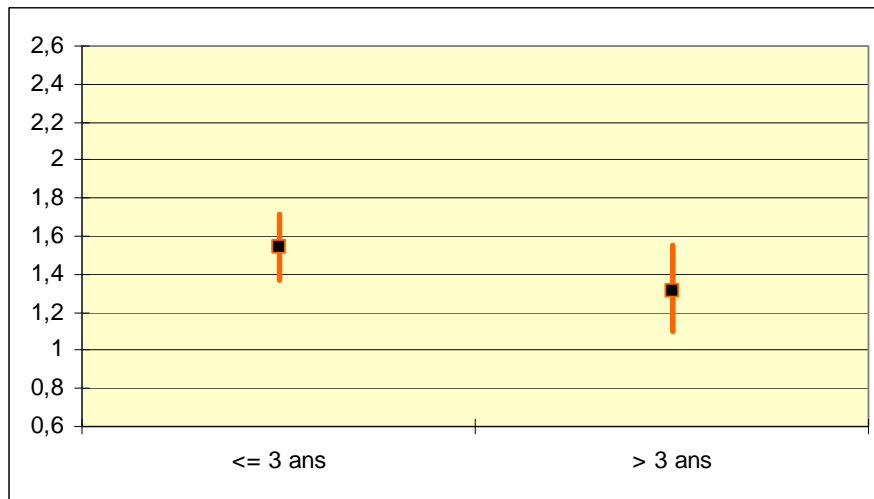
Fournier et al, JCO, 2009

THM et cancer du sein, selon le moment d'initiation après la ménopause



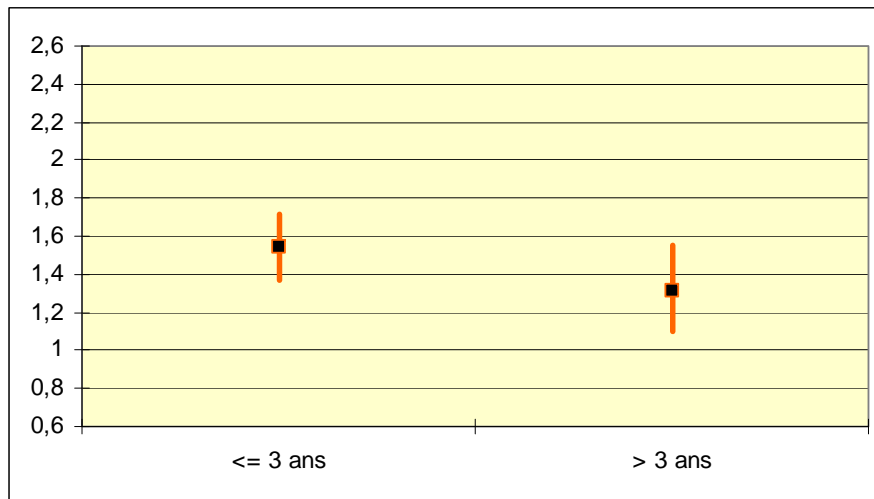
THM et cancer du sein, selon le moment d'initiation après la ménopause

<= 3 ans

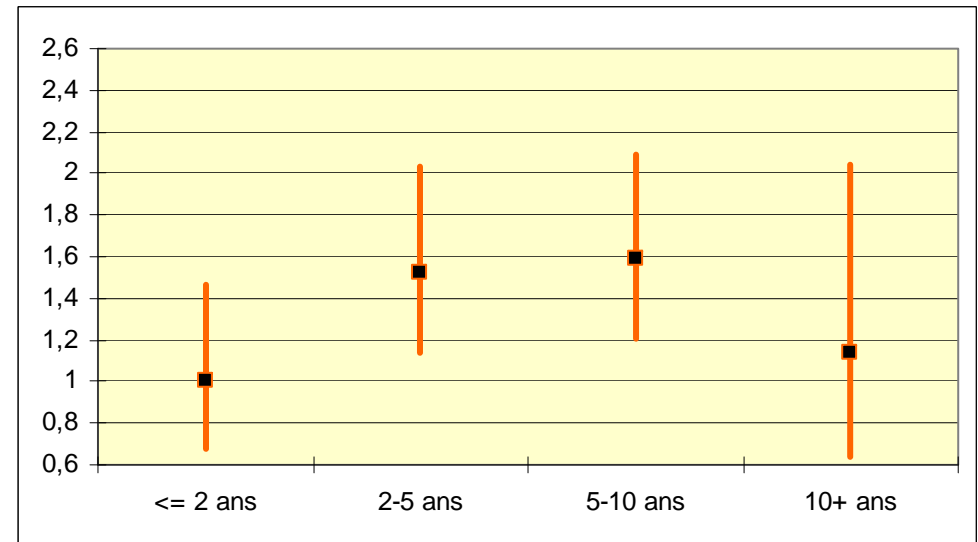
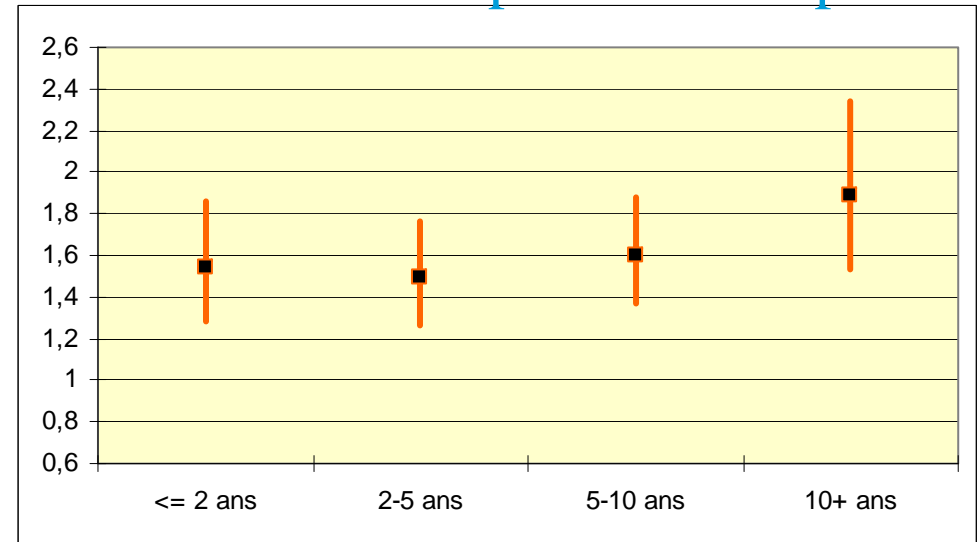


THM et cancer du sein, selon le moment d'initiation après la ménopause

<= 3 ans



> 3 ans



Résultats par type de THM (n=2355 cas)

Estrogènes par voie orale avec ...

noréthistérone acétate (46)

cyproterone acetate (34)

MPA (29)

promegestone (13)

Estrogènes par voie transdermique ...

progesterone (121)

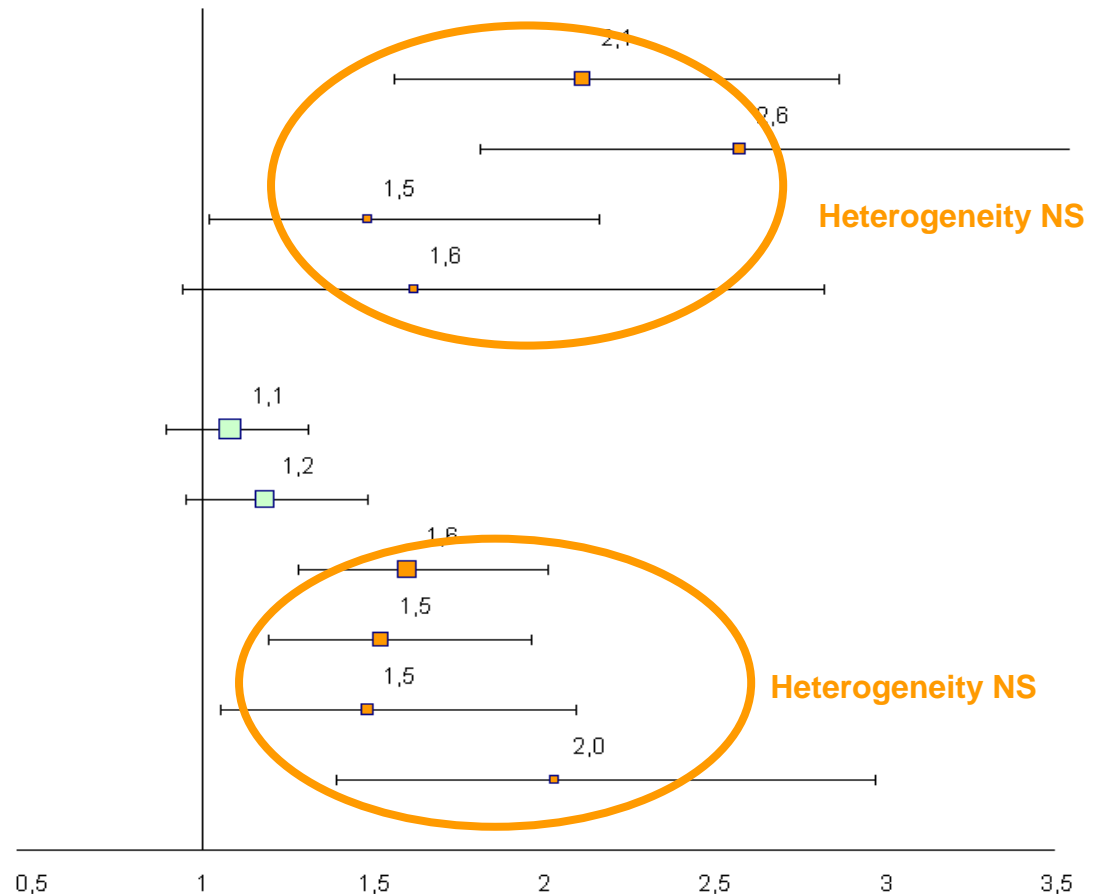
dydrogesterone (90)

nomegestrol acetate (91)

promegestone (69)

chlormadinone acetate (35)

médrogestone (28)



Résultats par type de THM (n=2355 cas)

Estrogènes par voie orale avec ...

noréthistérone acétate (46)

cyproterone acetate (34)

MPA (29)

promegestone (13)

Estrogènes par voie transdermique ...

progesterone (121)

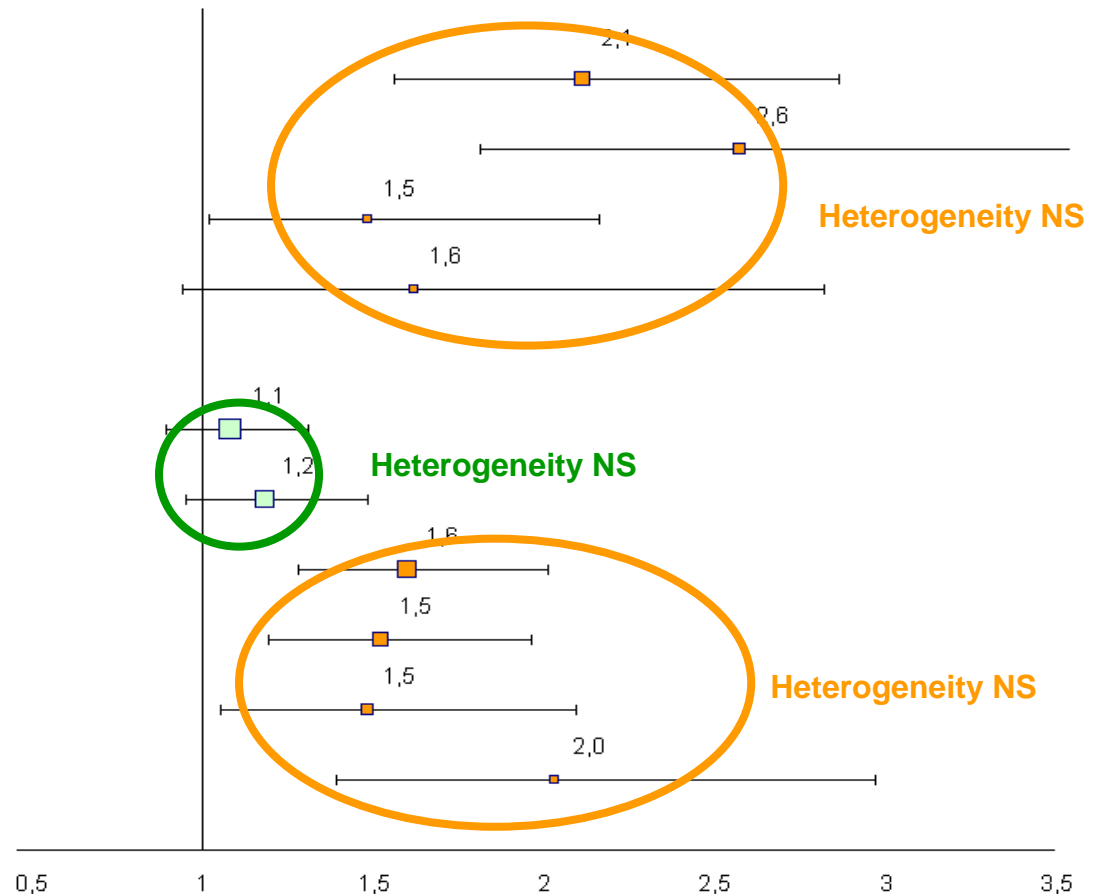
dydrogesterone (90)

nomegestrol acetate (91)

promegestone (69)

chlormadinone acetate (35)

médrogestone (28)



Progesterone / Dydrogesterone ?

- Progesterone aux doses utilisées (100 ou 200 mg/j) : bioactivité limitée ?
 - pas d'effet délétère mammaire mais pas d'effet protecteur endométrial.
- Dydrogesterone bio activité différente entre sein et endomètre ?

Critiques

- **Traitement auto-déclaré**
- **mais mise à jour tous les 2-3 ans**
⇒ **bonne fiabilité** (*Banks 2001 Sandini 2008*)
- **Doses et durées chaque mois manquantes**
- **Puissance statistique : nécessité de confirmer résultats sur dydrogestérone**

Conclusions

- **Doses de P trop faibles?**
- **Traitements non pris? pris irrégulièrement ?**
- **Dydrogestérone, effet intermédiaire**

Remerciements

- Aux 100 000 participantes de l'étude E3N
- Aux médecins traitants et aux anatomopathologistes
- Aux partenaires financiers de l'étude : Inserm, Union Européenne, Mgen, Ligue contre le Cancer, IGR.
- Information sur www.E3N.net