

[**Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer**]

Agnès Fournier, Catherine Hill, Françoise Clavel-Chapelon

► **To cite this version:**

Agnès Fournier, Catherine Hill, Françoise Clavel-Chapelon. [Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer]. Bulletin du Cancer, John Libbey Eurotext, 2003, 90 (10), pp.821-31. inserm-00170282

HAL Id: inserm-00170282

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00170282>

Submitted on 7 Sep 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein

Hormone replacement therapy and breast cancer risk

Agnès Fournier¹, Catherine Hill², Françoise Clavel-Chapelon^{1,*}

¹ Equipe E3N, Inserm,

² Service de biostatistique et d'épidémiologie, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif

Résumé : De nombreuses études se sont intéressées au lien entre prise de traitement hormonal substitutif (THS) et survenue de cancer du sein. Nous en proposons une synthèse fondée sur une méta-analyse publiée en 1997, quinze enquêtes d'observation et un essai randomisé ayant donné lieu à des publications depuis. Les preuves accumulées vont dans le sens d'un risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes ayant utilisé un THS que chez les non-utilisatrices. Cet excès de risque augmente avec la durée du traitement et disparaît quelques années après son arrêt. Par ailleurs, les enquêtes d'observation récentes montrent une augmentation plus élevée avec l'association œstrogène-progestatif qu'avec les œstrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise d'un traitement combinant œstrogène et progestatif a un impact important en termes de santé publique dans la mesure où ce dernier constitue le traitement standard, fréquemment utilisé, chez les femmes non hystérectomisées. Les effets des traitements utilisés en France, qui ne sont généralement pas les mêmes que ceux étudiés jusqu'à présent, doivent être évalués, idéalement par la mise en place d'un essai randomisé.

Mots-clés : traitement hormonal substitutif, ménopause, cancer du sein, œstrogène, progestatif

Abstract. *Many studies have analysed the relation between hormone replacement therapy use and breast cancer risk. We performed a synthesis of their results based on a meta-analysis published in 1997, on fifteen observational studies published afterwards, and on a recent randomised trial. The accumulated evidence shows a higher risk of breast cancer among HRT ever users compared to non users. The risk increases with treatment duration and disappears a few years after the end of the treatment. Furthermore, recent observational studies showed that this risk may be higher when progestational agents are added to estrogens than when estrogens are used alone. This may be important in terms of public health since combination therapy with estrogen and progestational agents have become the standard of care among women with an intact uterus and are now commonly used. The effects of the treatments used in France, that are not those widely studied until now, must be evaluated, ideally through a randomized trial.*

Key words: *hormone replacement therapy, menopause, breast cancer, estrogens, progestogens*

Le traitement hormonal substitutif (THS) est utilisé pour soulager les effets secondaires de la ménopause (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, sécheresse vaginale, etc.) ainsi que pour prévenir et traiter l'ostéoporose ; il supprime les symptômes de la carence estrogénique. Ses bénéfices sont démontrés, mais il est par ailleurs susceptible d'augmenter le risque d'autres maladies, dont le cancer du sein.

Une méta-analyse d'enquêtes épidémiologiques publiée en 1997 dans le *Lancet* (méta-analyse d'Oxford [1]) montrait une augmentation modérée du risque de cancer du sein consécutive à l'utilisation d'un THS. Elle faisait la synthèse d'enquêtes d'observation, pour lesquelles l'absence de contrôle de la prise de traitement peut aboutir à une évaluation biaisée de l'effet du traitement (*tableau 1*). C'est pourquoi les conclusions d'essais thérapeutiques randomisés étaient très attendues. Ce type d'étude échappe en effet aux nombreux biais potentiels inhérents aux enquêtes d'observation et fournit le meilleur niveau de preuve.

En juillet 2002, les résultats d'un essai thérapeutique américain randomisé, comparant un placebo à un traitement combinant œstrogène et progestatif, ont été publiés dans le *JAMA* [2]. Ils confirment les conclusions de la méta-analyse d'Oxford. Nous résumons ici les principaux résultats de cet essai thérapeutique et de la méta-analyse d'Oxford, ainsi que ceux des enquêtes d'observation publiées depuis cette méta-analyse et étudiant séparément l'impact de la prise d'un œstrogène seul et l'impact de la prise d'une association œstrogène-progestatif sur le risque de cancer du sein.

* E-mail : clavel@igr.fr

Tableau 1. **Étude du lien entre prise de THS et risque de cancer du sein : types d'études et principales difficultés associées**

Objectif commun

Comparer le risque de cancer du sein dans une population de femmes ménopausées utilisant un THS au risque de cancer du sein dans une population de femmes ménopausées ayant les mêmes caractéristiques mais ne prenant pas de THS.

Enquêtes d'observation

Principe. Les enquêtes de cohorte prospectives consistent à suivre une population dans laquelle des femmes prenant un THS seront comparées en termes de risque de cancer du sein à des femmes ne prenant pas de THS. Les enquêtes cas-témoins consistent à comparer rétrospectivement les caractéristiques en termes de prise de THS des femmes ayant développé un cancer du sein et des femmes de même âge indemnes de cancer du sein. Ces études d'observation sont caractérisées par l'absence de contrôle du facteur étudié (ici la prise de THS) de la part de l'investigateur. La population est donc observée telle qu'elle est, sans que le chercheur intervienne.

Biais d'auto-sélection. Les femmes qui choisissent de prendre un THS ont des caractéristiques (style de vie, facteurs liés à la santé) différentes de celles des non-utilisatrices : elles sont généralement en meilleure santé, ont un meilleur niveau d'éducation, sont plus minces que les non-utilisatrices.

Biais de contre-indication. Le biais de contre-indication consiste à ne pas prescrire ou à prescrire moins facilement des THS aux femmes plus à risque de cancer du sein. On s'attend alors à observer moins de cancers du sein dans le groupe traité, sans que cela traduise un effet protecteur de cette thérapeutique vis-à-vis du cancer du sein.

Biais de dépistage. Le biais de dépistage consiste à rechercher de façon plus intensive une pathologie chez les femmes traitées par THS. Ainsi, le recours plus fréquent à la mammographie des femmes sous THS entraîne un biais de dépistage s'il permet de détecter plus tôt des tumeurs (qui de toutes façons seraient apparues), majorant ainsi artificiellement l'incidence du cancer pendant une période d'observation donnée.

Appariement/ajustement. Ces procédures sont utilisées afin de pallier l'absence de randomisation. Elles permettent de comparer les utilisatrices de THS avec les non-utilisatrices qui ont les mêmes caractéristiques pour les facteurs d'ajustement.

Essais randomisés

Principe. Il s'agit d'étudier une population de femmes acceptant le principe de prendre soit un THS, soit un traitement placebo, le choix du traitement se faisant par tirage au sort. On compare ensuite le risque de cancer du sein chez les femmes du groupe placebo et chez les femmes du groupe THS.

Comparabilité des groupes. L'attribution au hasard du traitement garantit la comparabilité initiale entre le groupe avec traitement et le groupe sans traitement : l'attribution n'est influencée ni par l'état de santé ni par toute autre caractéristique des sujets inclus. Par conséquent, les facteurs — connus ou inconnus — autres que le traitement étudié, et notamment les facteurs pronostiques du cancer du sein, sont également répartis entre les groupes.

Résultats de l'essai WHI œstrogène-progestatif

Cet essai [2], mené dans le cadre de la WHI (Women's Health Initiative), avait pour objet l'évaluation des effets de l'association continue œstrogène et progestatif sur la prévention des maladies cardio-vasculaires et des fractures du col du fémur, ainsi que sur le risque de cancer du sein et du côlon, chez les femmes ménopausées. Les inclusions ont eu lieu entre 1993 et 1998 et il était prévu d'atteindre un suivi moyen de 8,5 années. Les résultats ont été publiés prématurément en mai 2002, après 5,2 années de suivi en moyenne. On observait en effet, dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, une augmentation du risque de pathologie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde, ainsi que du risque de cancer du sein. Les bénéfices du traitement consistaient en une diminution des nombres de fractures du col du fémur et de cancers du côlon, mais, au total, les risques apparaissaient dépasser les bénéfices.

Matériel et méthodes

Les femmes incluses dans l'essai étaient ménopausées, non hystérectomisées, âgées de 50 à 79 ans. Ces volontaires ont été recrutées dans 40 centres des États-Unis. Au total, 16 608 femmes ont été randomisées dans l'essai, 8 506 recevant une association d'œstrogène d'origine équine et d'acétate de médroxyprogestérone (administration continue, par voie orale), 8 102 autres un placebo. Le suivi des participantes était réalisé tous les 6 mois et une surveillance mammographique avait lieu annuellement. Ni la femme, ni le personnel soignant ne connaissait le traitement attribué, à moins que ne surviennent des

problèmes de tolérance, auquel cas l'aveugle était levé. Plus de 98 % des cancers du sein décelés pendant l'essai ont été confirmés par des comptes rendus anatomopathologiques.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter, c'est-à-dire que toute patiente randomisée a été analysée dans le bras que lui a attribué le tirage au sort, quel que soit le traitement effectivement pris et quelle qu'en soit l'observance. Les risques relatifs (RR) ont été estimés par des modèles de Cox stratifiés par centre, âge et antécédents de problèmes médicaux. Pour le risque relatif de cancer du sein, deux types d'intervalles de confiance ont été calculés : les intervalles de confiance nominaux habituels et les intervalles de confiance ajustés, prenant en compte l'existence d'analyses intermédiaires.

Utilisation d'un traitement substitutif et risque de cancer du sein

Précisons tout d'abord que les taux de surveillance par mammographie ont été comparables dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe placebo, 124 cancers du sein invasifs ont été observés (pour un suivi de 41 289 personnes-années), contre 166 dans le groupe œstrogène plus progestatif (pour un suivi de 44 075 personnes-années). Le risque de développer un cancer du sein invasif était 1,26 fois plus élevé parmi les femmes du groupe œstrogène plus progestatif que parmi les femmes du groupe placebo (intervalle de confiance nominal à 95 % = [1,00-1,59], intervalle de confiance ajusté à 95 % = [0,83-1,92]). Cette augmentation de risque n'était pas significativement modifiée en fonction de l'indice de masse corporelle, de l'âge ou de l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein. L'essai ne mettait pas en évidence de variation significative du risque de cancer du sein *in situ* entre les femmes du groupe œstrogène plus progestatif et celles du groupe placebo.

• Observance

Quarante-deux pour cent des femmes du groupe œstrogène plus progestatif et 38 % des femmes du groupe placebo avaient arrêté leur traitement à un moment ou un autre de l'étude. Dans le groupe œstrogène plus progestatif, 6,2 % des femmes s'étaient vu prescrire un traitement hormonal de la ménopause par leur propre médecin, 10,7 % dans le groupe placebo. En limitant l'étude du risque de cancer du sein à la période d'observance du traitement (définie comme l'utilisation d'au moins 80 % de la dose prévue dans le protocole) augmentée des 6 mois suivant une éventuelle non-observance, l'augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise de THS passait de 26 % à 49 %.

• Délai depuis la randomisation

Les risques cumulés de cancer du sein invasif, estimés par la méthode de Kaplan-Meier, étaient comparables entre les deux groupes de traitement durant les quatre premières années de suivi. C'est à partir de la quatrième année que la courbe du groupe œstrogène plus progestatif commençait à s'écarter de celle du groupe placebo (*figure 1*) : le rapport des risques instantanés de cancer du sein augmentait significativement avec le délai depuis la randomisation (test de tendance, $p < 0,05$) (*tableau 2*).

• Utilisation antérieure d'un THS

Environ 74 % des femmes n'avaient jamais utilisé de THS avant l'entrée dans l'essai, 18 % avaient été traitées pendant moins de 5 années et 8 % plus de 5 années. L'augmentation du risque de cancer du sein liée à la prise de THS mise en évidence dans l'essai WHI était plus marquée pour les femmes ayant déjà pris un THS avant l'entrée dans l'essai. Ainsi, pour les femmes du groupe œstrogène plus progestatif n'ayant jamais utilisé de THS avant l'inclusion dans l'étude, celles en ayant pris pendant moins de 5 ans, celles en ayant pris pendant 5 à 10 ans et enfin celles en ayant pris plus de 10 années, le risque relatif de développer un cancer du sein invasif par rapport au groupe placebo était respectivement de 1,06 (IC95 % = [0,81-1,38], 114 cas *versus* 102), 2,13 (IC95 % = [1,15-3,94], 32 cas *versus* 15), 4,61 (IC95 % = [1,01-21,02], 11 cas *versus* 2), et 1,81 (IC95 % = [0,60-5,43], 9 cas *versus* 5) (test de tendance significatif, $z = 2,17$). Cela appuie l'hypothèse d'un effet cumulatif de la prise de THS sur le risque de cancer du sein.

Caractéristiques des cancers du sein

Les résultats de l'analyse des caractéristiques des cancers du sein diagnostiqués au cours de l'essai WHI ont été publiés dans le *JAMA* en juin 2003 [3]. Les types histologiques (canaux, lobulaires, tubulaires) ainsi que le grade des tumeurs invasives ne différaient pas significativement entre les deux groupes de traitement. Les cancers du sein invasifs diagnostiqués chez les femmes du groupe œstrogène plus progestatif, comparés à ceux diagnostiqués chez les femmes du groupe placebo, étaient significativement plus gros (diamètre moyen : 1,7 *versus* 1,5 cm, $p = 0,04$) et diagnostiqués à un stade plus avancé (extension régionale/métastases : 25,4 *versus* 16,0 %, $p = 0,04$). Enfin, on trouvait un pourcentage plus élevé de

mammographies anormales dans le groupe œstrogène plus progestatif que dans le groupe placebo dès la première année de suivi (9,4 versus 5,4 %, $p < 0,001$).

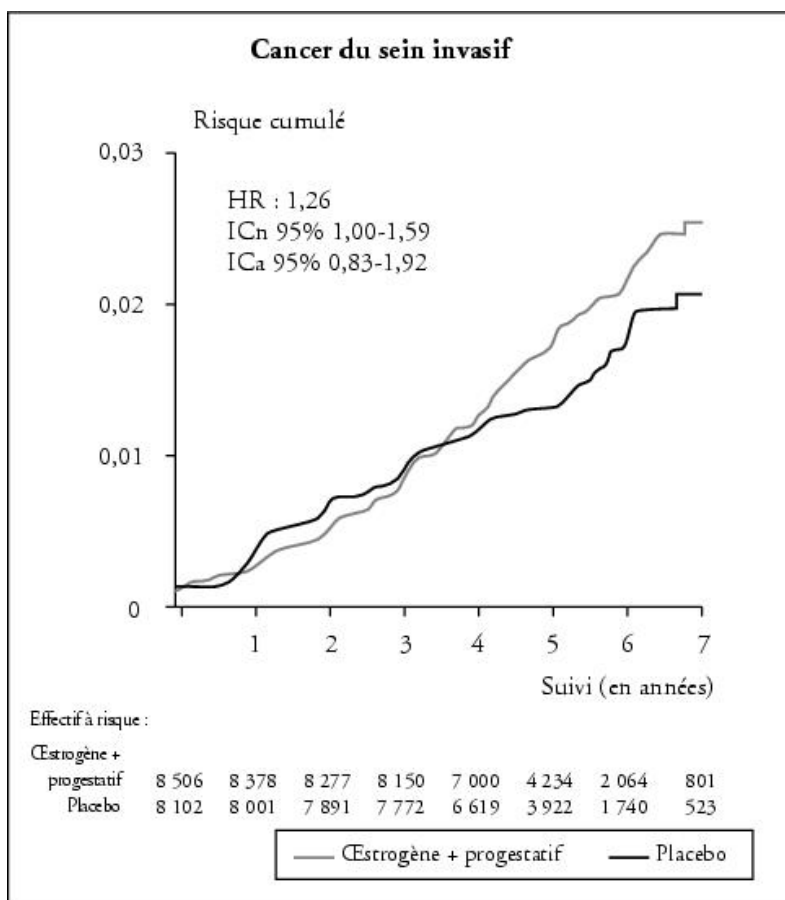


Figure 1. **Risque cumulé de cancer du sein en fonction du délai depuis la randomisation (données tirées de [2]).** HR signifie hazard ratio (rapport des risques instantanés) ; ICn 95 % est l'intervalle de confiance nominal à 95 % ; ICa 95 % est l'intervalle de confiance ajusté (c'est-à-dire prenant en compte l'existence d'analyses intermédiaires) à 95 %.

Tableau 2. **Incidence des cancers du sein invasifs par année de suivi dans l'essai WHI (données tirées de [2])**

Années de suivi	Groupe de randomisation				Rapport des taux annuels d'incidence (groupe E + P / groupe placebo)
	Estrogène plus progestatif (E + P)		Placebo		
	Personnes-années	Cancers du sein invasifs (taux annuel d'incidence*)	Personnes-années	Cancers du sein invasifs (taux annuel d'incidence*)	
1	8 435	11 (0,13 %)	8 050	17 (0,21 %)	0,62
2	8 353	26 (0,31 %)	7 980	30 (0,38 %)	0,83
3	8 268	28 (0,34 %)	7 888	23 (0,29 %)	1,16
4	7 926	40 (0,50 %)	7 562	22 (0,29 %)	1,73
5	5 964	34 (0,57 %)	5 566	12 (0,22 %)	2,64
6 et suivantes	5 129	27 (0,53 %)	4 243	20 (0,47 %)	1,12

*Nombre de cancers du sein/personnes-années. Un taux annuel d'incidence de 0,13 % signifie que, si l'on suivait 10 000 femmes pendant 1 an, on observerait 13 nouveaux cas de cancer du sein invasifs.

Impact sur d'autres pathologies

L'essai mettait par ailleurs en évidence une hausse de 22 % du risque de maladie cardiovasculaire en général (dont une hausse de 29 % du risque de pathologie coronarienne, de 41 % du risque d'accident vasculaire cérébral, et un risque multiplié par deux de thrombose veineuse profonde). On notait une réduction de 34 % du risque de fracture du col du fémur (24 % pour l'ensemble des fractures) et de 37 % du risque de cancer du côlon.

En ce qui concerne la mortalité globale, aucune différence n'était mise en évidence entre les groupes placebo et œstrogène plus progestatif.

Autres essais

Deux autres essais randomisés américains, qui comparaient le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires chez les utilisatrices et les non-utilisatrices de traitements hormonaux substitutifs, ont été réalisés chez des femmes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. L'étude HERS [4, 5] comparait une association d'œstrogène d'origine équine et d'acétate de médroxyprogestérone à un traitement placebo parmi 2 763 femmes et a rapporté un risque relatif de cancer du sein de 1,27 (IC95 % = [0,84-1,94], 49 cas *versus* 39) chez les utilisatrices de THS comparées aux non-utilisatrices, après un suivi moyen de 6,8 années. L'étude West [6] comparait un traitement à base d'œstrogènes seuls à un placebo parmi 664 femmes et rapportait un risque identique de cancer du sein dans les groupes avec et sans THS (RR = 1,00, IC95 % = [0,30-3,50], 5 cas *versus* 5).

Nous allons maintenant rappeler les résultats de la méta-analyse d'Oxford et présenter ceux d'enquêtes d'observation publiées depuis.

Outre la confrontation des résultats d'enquêtes d'observation à ceux d'un vaste essai thérapeutique contrôlé, l'intérêt est de compléter les informations apportées par cet essai. En effet, les enquêtes d'observation ont souvent une durée de suivi plus longue et certaines étudient l'impact du délai depuis l'arrêt du traitement et/ou celui de différents types de traitements hormonaux, ce qui n'est pas le cas de l'essai WHI.

Résultats de la méta-analyse d'Oxford

Nous rappelons ici dans leurs grandes lignes la méthodologie et les résultats de la méta-analyse publiée en 1997 dans le *Lancet* [1, 7].

La méta-analyse d'Oxford rassemblait 90 % des données épidémiologiques disponibles en 1997 sur la relation entre prise de THS et risque de cancer du sein. Les données provenaient de 15 enquêtes de cohorte et de 36 enquêtes cas-témoins, réunissant près de 53 000 cas de cancer du sein invasif. La plupart de ces enquêtes avaient été réalisées en Amérique du Nord ou en Europe. Au total, 21 pays étaient représentés.

Risque global de cancer du sein lié à la prise de traitement hormonal substitutif

La méta-analyse permettait de conclure à un risque de cancer du sein invasif plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non-utilisatrices (RR = 1,14, écart type = 0,003).

Durée d'utilisation et délai depuis la dernière utilisation du traitement substitutif

L'excès de risque de cancer du sein invasif augmentait avec la durée du traitement, diminuait à l'arrêt du traitement et disparaissait presque complètement 5 années après l'arrêt. Ainsi, lorsque la dernière utilisation se situait dans les 5 ans avant le diagnostic, le risque augmentait de 2,3 % par année d'utilisation.

Extension tumorale

Comparées aux non-utilisatrices, les utilisatrices de THS avaient moins souvent un cancer du sein métastatique d'emblée et avec moins souvent des ganglions axillaires envahis. L'étude séparée du risque de cancer localisé et du risque de cancer étendu montrait que l'excès de risque lié à l'utilisation récente d'un THS était limité aux tumeurs localisées.

Composition des traitements substitutifs

Par ailleurs, cette méta-analyse montrait que l'augmentation du risque de cancer du sein pourrait être plus élevée avec l'association œstrogène-progestatif qu'avec l'utilisation d'un œstrogène seul. Mais l'information sur le type des traitements utilisés n'était disponible que pour 39 % des femmes ; 80 % des utilisatrices de THS pour lesquelles l'information était disponible étaient sous œstrogène seul, et la différence des effets du THS selon son type (œstrogène seul ou association œstrogène-progestatif) était non significative.

Études d'observation publiées depuis la méta-analyse

Alors que l'association œstrogène-progestatif est devenue le traitement standard de la ménopause pour les femmes non hystérectomisées, la méta-analyse d'Oxford incluait majoritairement des femmes ayant utilisé un œstrogène seul. Il est vraisemblable que l'impact des THS sur le risque de cancer du sein diffère lorsqu'un progestatif est associé à un œstrogène. Nous nous sommes donc intéressés ici aux enquêtes d'observation publiées depuis la méta-analyse d'Oxford et tenant compte du type de traitement utilisé (œstrogène seul ou association œstrogène-progestatif) dans l'analyse de la relation entre prise de THS et risque de cancer du sein.

Les principales caractéristiques de ces quinze enquêtes [8-24] sont résumées dans le *tableau 3*. Elles ont été réalisées aux États-Unis, en Suède, au Canada ou en France et ajoutent environ 17 000 cas de cancer du sein à ceux pris en compte dans la méta-analyse d'Oxford. Elles étudient le risque de cancer du sein lié à la prise de THS en fonction de la composition des traitements ainsi que, généralement, de la durée d'utilisation et/ou du délai depuis l'arrêt du traitement. Plusieurs d'entre elles ont également distingué les cancers du sein selon leur histologie ou leur extension.

Tableau 3. Principales caractéristiques des enquêtes d'observation étudiant séparément l'impact de la prise d'œstrogènes seuls et l'impact de la prise d'une association œstrogène-progestatif sur le risque de cancer du sein et publiées depuis la méta-analyse d'Oxford

Auteurs et année de publication	Type d'étude	Pays	Population d'étude	Cas	Période de diagnostic des cas
Persson <i>et al.</i> 1997 [8]	Cas-témoins au sein d'une cohorte	Suède	Femmes ayant participé à un programme de dépistage mammographique	435 cancers du sein	1990-1995
Brinton <i>et al.</i> 1998 [10]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population	1 031 cancers du sein	1990-1992
Henrich <i>et al.</i> 1998 [11]	Cas-Témoins	États-Unis	Femmes ayant réalisé une mammographie dans le cadre du Yale Department of Radiology Screening Mammography Program entre 1987 et 1992	109 cancers du sein	1987-1992
Magnusson <i>et al.</i> 1999 [12]	Cas-Témoins	Suède	Enquête en population	2 563 cancers du sein	1993-1995
Persson <i>et al.</i> 1999 [13]	Cohorte	Suède	Femmes à qui on a prescrit des œstrogènes entre 1977 et 1980	198 cancers du sein invasifs	1987-1993
Li <i>et al.</i> 2000 [14]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population	537 cas de cancer du sein	1988-1990
Moorman <i>et al.</i> 2000 [15]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population (Carolina Breast Cancer Study)	397 cancers du sein invasifs	1993-1996
Ross <i>et al.</i> 2000 [16]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population	1 897 cancers du sein	1987-1996
Ursin <i>et al.</i> 2002 [17]	Cohorte	États-Unis	Femmes participant au BCDDP (Breast Cancer Detection Demonstration Project)	2 082 cancers du sein	1980-1995
Schairer <i>et al.</i> 2000 [18]	Cohorte	États-Unis	Femmes participant à la cohorte GHC (Group Health Cooperative of Puget Sound)	705 cancers du sein invasifs	1990-1995
Chen <i>et al.</i> 2002 [19]	Cas-témoins au sein d'une cohorte	États-Unis	Femmes participant à la cohorte GHC (Group Health Cooperative of Puget Sound)	705 cancers du sein invasifs	1990-1995
Daling <i>et al.</i> 2002 [20]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population (Women's Care Study)	1 749 cancers du sein invasifs (Daling)	1994-1998
Weiss <i>et al.</i> 2002 [21]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population (Women's Care Study)	1 870 cancers du sein invasifs (Weiss)	1994-1998
Kirsh <i>et al.</i> 2002 [22]	Cas-Témoins	Canada	Enquête en population	404 cancers du sein	1995-1996
Li <i>et al.</i> 2002 [23]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population (New Mexico Women's Health Study)	366 cancers du sein	1992-1994
Newcomb <i>et al.</i> 2002 [24]	Cas-Témoins	États-Unis	Enquête en population	5 298 cancers du sein invasifs	1992-1994
De Lignières <i>et al.</i> 2002 [9]	Cohorte	France	Femmes ayant consulté entre 1975 et 1987 au Département d'endocrinologie et de médecine préventive de l'hôpital Necker (Paris)	105 cancers du sein	1975-1995

Risque de cancer du sein lié à la prise d'œstrogènes seuls

Parmi les neuf enquêtes ayant comparé le risque global de cancer du sein parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls au risque de cancer du sein parmi les non-utilisatrices de THS, les risques relatifs estimés vont de 0,70 à 1,94 (*tableau 4*). Mais ces risques globaux ne prennent en compte ni la durée d'utilisation, ni le délai depuis l'arrêt du traitement, dont la répartition varie selon les études.

Tableau 4. **Risque relatif (RR) de cancer du sein et intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices de THS**

Auteurs et année de publication	RR [IC95 %]				
	Global	En fonction de la durée d'utilisation	En fonction de la durée d'utilisation et du délai depuis l'arrêt du traitement		
			Utilisation récente	Utilisation ancienne	
Persson <i>et al.</i> 1997 [8]	–	≤ 10 ans > 10 ans	0,5 [0,3-1,0] 1,3 [0,5-3,7]	– –	– –
Brinton <i>et al.</i> 1998 [10]	0,70 [0,5-0,9]		–	–	–
Henrich <i>et al.</i> 1998 [11]	1,66 [0,98-2,82]		–	–	–
Magnusson <i>et al.</i> 1999 [12]	1,94 [1,47-2,55]	≤ 2 ans]2 ans - 5 ans[]5 ans - 10 ans[> 10 ans	1,72 [1,13-2,62] 1,49 [0,85-2,63] 2,18 [1,07-4,45] 2,70 [1,47-4,96]	– – – –	– – – –
		Par année	1,03 [0,98-1,08]	–	–
Persson <i>et al.</i> 1999 [13]	–	≤ 6 ans > 6 ans	1,0 [0,6-1,7] ¹ 1,1 [0,7-1,7] ¹	1,0 [0,2-5,9] ^{1,2} 1,0 [0,3-3,4] ^{1,2}	1,0 [0,6-1,7] ¹ 1,1 [0,6-2,0] ¹
Moorman <i>et al.</i> 2000 [15]	0,8 [0,5-1,2]		–	–	–
Ross <i>et al.</i> 2000 [16]	–	≤ 5 ans]5 ans - 10 ans[]10 ans - 15 ans[> 15 ans	1,02 0,94 0,93 1,24	– – – –	– – – –
		Par période de 5 années	1,06 [0,97-1,15]	–	–
Schairer <i>et al.</i> 2000 [18]	1,1 [1,0-1,3]	Augmentation du RR par an	–	0,01 [0,002-0,03]³	–
Chen <i>et al.</i> 2002 [19]	1,17 [0,85-1,60] ⁴	≤ 3 ans]3 ans - 5 ans[≥ 5 ans	– – –	1,13 [0,64-2,01] ⁵ 1,45 [0,84-2,49] ⁵ 1,84 [1,04-3,27] ⁵	– – –
Kirsh <i>et al.</i> 2002 [22]	1,08 [0,70-1,69]	< 1 an]1 an - 4 ans[]5 ans - 9 ans[≥ 10 ans	0,34 [0,11-1,10] 0,99 [0,40-2,46] 1,00 [0,44-2,24] 1,74 [0,93-3,24]	– – – 1,70 [0,89-3,22] ⁵	– – – 1,87 [0,29-12,00]
		Par année	1,03 [0,97-1,09]	–	–
Li <i>et al.</i> 2002 [23]	–]1,4 an - 5 ans[]5 ans -11,6 ans[≥ 11,7 ans	1,05 [0,46-2,39] ⁶ 0,83 [0,37-1,87] ⁶ 2,57 [1,25-5,28] ⁶	– – –	– – –
Newcomb <i>et al.</i> 2002 [24]	1,23 [1,09-1,39]	< 5 ans ≥ 5 ans	1,08 [0,92-1,27] 1,36 [1,17-1,58]	1,07 [0,84-1,37] ⁷ 1,34 [1,12-1,59] ⁷	– –
		Par année	1,02 [1,01-1,03]	1,02 [1,01-1,02]⁷	–
Weiss <i>et al.</i> 2002 [21]	0,84 [0,67-1,06] ⁸ 0,86 [0,69-1,07] ⁹	< 0,5 an]0,5 an - 2 ans[]2 ans - 5 ans[≥ 5 ans	0,83 [0,63-1,10] 0,85 [0,63-1,14] 0,88 [0,66-1,17] 0,84 [0,66-1,06]	0,79 [0,45-1,40] ¹⁰ 0,86 [0,56-1,31] ¹⁰ 1,01 [0,71-1,43] ¹⁰ 0,81 [0,63-1,04] ¹⁰	0,85 [0,62-1,15] 0,84 [0,58-1,21] 0,69 [0,45-1,05] 1,05 [0,70-1,57]

¹Catégorie de référence : non-utilisatrices ou utilisation pendant moins de 12 mois.

²Traitement en cours ou interrompu depuis moins d'un an au début du suivi.

³Traitement en cours ou interrompu depuis moins de 4 ans.

⁴RR associé à une utilisation en cours ou arrêtée depuis moins d'une année.

⁵Traitement en cours ou interrompu depuis moins de 5 années

⁶Catégorie de référence : femmes ayant utilisé des œstrogènes seuls pendant moins de 17 mois.

⁷Traitement en cours ou interrompu depuis moins d'un an.

⁸RR associé à une utilisation en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois.

⁹RR associé à une utilisation arrêtée depuis au moins 6 mois.

¹⁰Traitement en cours ou interrompu depuis moins de 6 mois.

La plupart des études mettent en évidence une tendance à l'augmentation du risque relatif avec la durée du traitement. L'utilisation à court terme d'œstrogènes seuls (c'est-à-dire lorsque la durée d'utilisation est inférieure à 3, 4, 5 ou 6 ans, selon les études) n'est pas associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein, sauf dans l'étude de Magnusson *et al.* [12].

Il est difficile de réaliser une synthèse des résultats concernant l'impact du délai depuis l'arrêt de la prise d'œstrogènes seuls sur le risque de cancer du sein dans la mesure où la notion d'utilisation « ancienne » varie entre les études (de plus de 6 mois à plus de 5 années depuis l'arrêt du traitement). Les résultats sont néanmoins compatibles avec ceux de la méta-analyse d'Oxford, c'est-à-dire que l'augmentation du risque de cancer du sein semble limitée à la période d'utilisation du THS et aux 5 années après l'arrêt.

Risque de cancer du sein lié à la prise d'une association œstrogène-progestatif

Parmi les dix enquêtes ayant comparé le risque global de cancer du sein parmi les utilisatrices d'un œstrogène en association avec un progestatif au risque de cancer du sein parmi les non-utilisatrices de THS, les risques relatifs estimés vont de 0,7 à 1,63, mais ils ne prennent en compte ni la durée de consommation, ni le délai depuis l'arrêt du traitement (*tableau 5*).

Tableau 5. Risque relatif (RR) de cancer du sein et intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) chez les utilisatrices d'œstrogènes associés à un progestatif par rapport aux non-utilisatrices de THS

Auteurs et année de publication	RR [IC95 %]				
	Global	En fonction de la durée d'utilisation		En fonction de la durée d'utilisation et du délai depuis l'arrêt du traitement	
				Utilisation récente	Utilisation ancienne
Persson <i>et al.</i> 1997 [8]	–	≤ 10 ans	1,4 [0,9-2,2]	–	–
		> 10 ans	2,4 [0,7-8,6]	–	–
Brinton <i>et al.</i> 1998 [10]	0,99 [0,7-1,3]		–	–	–
Henrich <i>et al.</i> 1998 [11]	1,02 [0,32-3,21]		–	–	–
Magnusson <i>et al.</i> 1999 [12]	1,63 [1,37-1,94]	≤ 2 ans	1,25 [0,96-1,63]	–	–
]2 ans - 5 ans]	1,40 [1,01-1,94]	–	–
]5 ans - 10 ans]	2,43 [1,72-3,44]	–	–
		> 10 ans	2,95 [1,84-4,72]	–	–
		Par année	1,07 [1,02-1,11]	–	–
Persson <i>et al.</i> 1999 [13]	–	≤ 6 ans	1,4 [0,9-2,3] ¹	2,8 [0,8-10,0] ^{1,2}	0,9 [0,5-1,7]
		> 6 ans	1,7 [1,1-2,6] ¹	1,9 [0,6-6,1] ^{1,2}	1,0 [0,5-2,1]
Moorman <i>et al.</i> 2000 [15]	0,7 [0,4-1,1]		–	–	–
Ross <i>et al.</i> 2000 [16]	–	≤ 5 ans	1,11	–	–
]5 ans - 10 ans]	1,51	–	–
		> 10 ans	1,51	–	–
		Par période de 5 années	1,24 [1,07-1,45]	–	–
Schairer <i>et al.</i> 2000 [18]	1,3 [1,0-1,6]	Augmentation du RR par an	–	0,08 [0,02-0,16] ³	–
Chen <i>et al.</i> 2002 [19]	1,49 [1,04-2,12] ⁴	≤ 1 an	–	1,25 [0,79-1,98] ⁵	–
]1 an - 3,2 ans]	–	1,20 [0,75-1,93] ⁵	–
		≥ 3,3 ans	–	1,61 [1,03-2,50] ⁵	–
Kirsh <i>et al.</i> 2002 [22]	1,22 [0,72-2,06]	< 1 an	0,86 [0,26-2,82]	–	–
]1 an - 4 ans]	0,96 [0,39-2,39]	–	–
]5 ans - 9 ans]	0,84 [0,31-2,24]	–	–
		10 ans ou plus	3,48 [1,00-12,11]	3,48 [1,00-12,1] ⁵	–
		Par année	1,15 [1,01-1,33]	–	–
Li <i>et al.</i> 2002 [23]	–]1 an - 5 ans[1,06 [0,51-2,21] ⁶	–	–
		≥ 5 ans	1,39 [0,62-3,11] ⁶	–	–
Newcomb <i>et al.</i> 2002 [24]	1,43 [1,18-1,74]	< 5 ans	1,36 [1,07-1,73]	1,32 [1,02-1,70] ⁷	–
		≥ 5 ans	1,58 [1,16-2,15]	1,50 [1,09-2,06] ⁷	–
		Par année	1,04 [1,01-1,08]	1,04 [1,01-1,07]⁷	–
Weiss <i>et al.</i> 2002 [21]	1,22 [0,99-1,50] ⁸	< 0,5 an	0,65 [0,46-0,92]	0,53 [0,26-1,09] ⁸	0,68 [0,47-0,99]
	0,76 [0,60-0,97] ⁹]0,5 an - 2 ans[0,92 [0,69-1,23]	1,11 [0,75-1,65] ⁸	0,76 [0,52-1,13]
]2 ans - 5 ans[1,25 [0,96-1,63]	1,28 [0,95-1,73] ⁸	1,24 [0,79-1,93]
		≥ 5 ans	1,17 [0,92-1,48]	1,37 [1,06-1,77] ⁸	0,54 [0,33-0,88]
		<i>Test de tendance</i>	<i>p</i> = 0,003	<i>p</i> = 0,03	–
De Lignières <i>et al.</i> 2002 [9]	1,10 [0,73-1,66] ¹		–	–	–

¹Catégorie de référence : non-utilisatrices ou utilisation pendant moins de 12 mois.

²Traitement en cours ou interrompu depuis moins d'un an au début du suivi.

³Traitement en cours ou interrompu depuis moins de 4 ans.

⁴RR associé à une utilisation en cours ou arrêtée depuis moins d'une année.

⁵Traitement en cours ou interrompu depuis moins de 5 années

⁶La catégorie de référence est celle des femmes ayant utilisé une association œstro-progestative pendant moins de 12 mois.

⁷Traitement en cours ou interrompu depuis moins d'un an.

⁸RR associé à une utilisation en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois.

⁹RR associé à une utilisation arrêtée depuis au moins 6 mois.

Toutes les études évaluant l'effet de la durée de prise d'une association œstrogène-progestatif sur le risque de cancer du sein mettent en évidence une tendance à l'augmentation du risque relatif avec la durée du traitement.

Dans deux des six études s'intéressant à l'impact du délai depuis l'arrêt du traitement sur le risque de cancer

du sein, le risque n'a pu être évalué parmi les femmes ayant arrêté leur traitement depuis plus de 5 années, faute d'effectifs suffisants [22, 24]. Les quatre autres études concluent à un sur-risque limité à l'utilisation récente d'une association œstrogène-progestatif.

Œstrogènes seuls versus association œstrogène-progestatif

Comparer au sein d'une même enquête le risque relatif global de cancer du sein associé à la prise d'œstrogènes seuls et celui associé à la prise d'une association œstrogène-progestatif est délicat : l'ajout d'un progestatif (pour les femmes non hystérectomisées) est devenu le traitement standard assez tardivement. Les femmes traitées par œstrogènes seuls ont donc globalement, dans les enquêtes d'observation présentées, une durée de traitement plus longue que les femmes traitées par un œstrogène associé à un progestatif. Il faut donc comparer les risques relatifs à durée de traitement égale. Ainsi, le *tableau 6* montre que la prise d'une association œstrogène-progestatif semble avoir un effet délétère plus rapide et plus marqué sur le risque de cancer du sein (cf. notamment les risques relatifs par année d'utilisation ou par période de 5 années d'utilisation) que la prise d'un œstrogène seul.

Tableau 6. Comparaison, à durée égale, des risques relatifs (RR) de cancer du sein chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices de THS, et chez les utilisatrices d'une association œstrogène-progestatif par rapport aux non-utilisatrices de THS

Auteurs et année de publication	Durée d'utilisation	RR [IC95 %]	
		Œstrogènes seuls	Œstrogènes + progestatifs
Persson <i>et al.</i> 1997 [8]	≤ 10 ans	0,5 [0,3-1,0]	1,4 [0,9-2,2]
	> 10 ans	1,3 [0,5-3,7]	2,4 [0,7-8,6]
Magnusson <i>et al.</i> 1999 [12]	≤ 2 ans	1,72 [1,13-2,62]	1,25 [0,96-1,63]
]2 ans - 5 ans]	1,49 [0,85-2,63]	1,40 [1,01-1,94]
]5 ans - 10 ans]	2,18 [1,07-4,45]	2,43 [1,72-3,44]
	> 10 ans	2,70 [1,47-4,96]	2,95 [1,84-4,72]
	Par année	1,03 [0,98-1,08]	1,07 [1,02-1,11]
Persson <i>et al.</i> 1999 [13]	≤ 6 ans	1,0 [0,6-1,7]	1,4 [0,9-2,3]
	> 6 ans	1,1 [0,7-1,7]	1,7 [1,1-2,6]
Ross <i>et al.</i> 2000 [16]	≤ 5 ans	1,02	1,11
]5 ans - 10 ans]	0,94	1,51
]10 ans - 15 ans]	0,93	1,51
	> 15 ans	1,24	-
	Par période de 5 années	1,06 [0,97-1,15]	1,24 [1,07-1,45]
Schairer <i>et al.</i> 2000 [18]	Augmentation du RR par an	0,01 [0,002-0,03]¹	0,08 [0,02-0,16]¹
Chen <i>et al.</i> 2002 [19]	≤ 3 ans	1,13 [0,64-2,01] ²	-
]3 ans - 5 ans[1,45 [0,84-2,49] ²	-
	≥ 5 ans	1,84 [1,04-3,27] ²	-
	≤ 1 an	-	1,25 [0,79-1,98] ²
]1 an - 3,2 ans]	-	1,20 [0,75-1,93] ²
Kirsh <i>et al.</i> 2002 [22]	≥ 3,3 ans	-	1,61 [1,03-2,50] ²
	< 1 an	0,34 [0,11-1,10]	0,86 [0,26-2,82]
]1 an - 4 ans]	0,99 [0,40-2,46]	0,96 [0,39-2,39]
]5 ans - 9 ans]	1,00 [0,44-2,24]	0,84 [0,31-2,24]
	10 ans ou plus	1,74 [0,93-3,24]	3,48 [1,00-12,11]
Par année	1,03 [0,97-1,09]	1,15 [1,01-1,33]	
Li <i>et al.</i> 2002 [23]]1 an - 5 ans[1,05 [0,46-2,39]	1,06 [0,51-2,21]
]5 ans - 12 ans]	0,83 [0,37-1,87]	1,39 [0,62-3,11]
	≥ 12 ans	2,57 [1,25-5,28]	-
Newcomb <i>et al.</i> 2002 [24]	< 5 ans	1,08 [0,92-1,27]	1,36 [1,07-1,73]
	≥ 5 ans	1,36 [1,17-1,58]	1,58 [1,16-2,15]
	Par année	1,02 [1,01-1,03]	1,04 [1,01-1,08]
Weiss <i>et al.</i> 2002 [21]	< 6 mois	0,83 [0,63-1,10]	0,65 [0,46-0,92]
]6 mois - 2 ans[0,85 [0,63-1,14]	0,92 [0,69-1,23]
]2 ans - 5 ans[0,88 [0,66-1,17]	1,25 [0,96-1,63]
	≥ 5 ans	0,84 [0,66-1,06]	1,17 [0,92-1,48]

¹RR associé à une utilisation récente (traitement en cours ou interrompu depuis moins de 4 ans).

²RR associé à une utilisation récente (traitement en cours ou interrompu depuis moins de 5 ans).

Effet du traitement sur les différents types de cancer du sein (histologie et extension tumorale)

Cinq enquêtes ont étudié l'impact de la prise de THS sur les cancers du sein en fonction de leur histologie ou de leur extension [14, 16, 17, 19, 20, 24]. Globalement, l'augmentation du risque de cancer du sein ne semble pas clairement limitée à un type histologique particulier, ni à une extension tumorale précise (l'impact de la prise de THS sur l'extension tumorale n'ayant été évaluée que dans deux études). Cependant, en ce qui concerne les associations œstrogène-progestatif, l'augmentation du risque de cancer du sein semble plus marquée pour les tumeurs lobulaires que pour les autres types histologiques (tableau 7).

Tableau 7. Risque de cancer du sein chez les utilisatrices de traitement hormonal substitutif par rapport aux non-utilisatrices en fonction de l'histologie et de l'extension, et par type de THS (œstrogènes seuls ou œstrogènes associés à un progestatif)

Auteurs et année de publication	Extension tumorale/Histologie	RR [IC95 %]							
		Œstrogènes + progestatifs			Œstrogènes seuls				
		Global	En fonction de la durée d'utilisation		Global	En fonction de la durée d'utilisation			
Ross <i>et al.</i> 2000 [16]	<i>In situ</i>	–	pour 5 ans		1,10 [0,76-1,60]	–	pour 5 ans		1,41 [1,18-1,69]
	Invasif localisé	–	pour 5 ans		1,26 [1,06-1,49]	–	pour 5 ans		1,03 [0,94-1,13]
	Invasif avancé	–	pour 5 ans		1,22 [0,98-1,51]	–	pour 5 ans		0,98 [0,87-1,11]
Newcomb <i>et al.</i> 2002 [24]	Localisé	1,47 [1,18-1,84]	par année		1,05 [1,02-1,09]	1,20 [1,04-1,38]	par année		1,02 [1,01-1,03]
	Non localisé	1,50 [1,12-2,02]	par année		1,01 [0,96-1,06]	1,22 [1,01-1,47]	par année		1,02 [1,00-1,03]
	Canalaire	1,43 [1,14-1,79]	par année		1,04 [1,00-1,08]	1,22 [1,06-1,41]	par année		1,02 [1,01-1,03]
	Lobulaire	2,01 [1,25-3,22]	par année		1,04 [0,97-1,11]	1,19 [0,88-1,61]	par année		1,03 [1,01-1,05]
Li <i>et al.</i> 2000 [14]	Canalaire	0,7 [0,5-1,2]	–		–	0,6 [0,4-0,9]	–		–
	Lobulaire	2,5 [1,1-4,6]	–		–	1,4 [0,6-3,2]	–		–
Ursin <i>et al.</i> 2002 [17]	Canalaire	–	pour 5 ans		1,27 [1,08-1,50]	–	pour 5 ans		1,04 [0,95-1,14]
	Lobulaire	–	pour 5 ans		1,34 [0,98-1,83]	–	pour 5 ans		1,09 [0,87-1,36]
Chen <i>et al.</i> 2002 [19]	Non lobulaire	–	≤ 1 an	1,28 [0,80-2,05]*	–	≤ 3 ans	1,17 [0,65-2,11]*		
]1 an-38 mois]	1,06 [0,64-1,75]*]3 ans-5 ans[1,39 [0,79-2,44]*		
			≥ 39 mois	1,44 [0,91-2,29]*		≥ 5 ans	1,60 [0,87-2,93]*		
	Lobulaire		≤ 1 an	1,01 [0,33-3,07]*		≤ 3 ans	0,80 [0,18-3,59]*		
]1 an-38 mois]	2,48 [1,05-5,87]*]3 ans-5 ans[1,89 [0,65-5,46]*		
			≥ 39 mois	2,91 [1,32-6,42]*		≥ 5 ans	3,68 [1,46-9,25]*		
Daling <i>et al.</i> 2002 [20]	Canalaire	1,1 [0,8-1,3]	–		–	0,8 [0,6-1,0]	–		–
	Lobulaire	1,5 [0,8-2,8]	–		–	0,9 [0,5-1,6]	–		–

*RR pour une utilisation récente (traitement en cours ou arrêté depuis moins de 5 années).

Discussion

Les preuves accumulées dans les différentes études menées jusqu'à présent vont dans le sens d'une augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise d'un THS. Cette augmentation semble d'autant plus marquée que la durée d'utilisation est longue. Dans la méta-analyse d'Oxford, les traitements hormonaux utilisés étaient à 80 % environ des œstrogènes seuls. À l'issue de cette méta-analyse, on pouvait conclure que l'effet de la prise d'œstrogènes seuls sur le risque de cancer du sein était analogue à celui d'une ménopause retardée. Si, dans les enquêtes d'observation, l'excès de risque n'est généralement pas significatif pour une utilisation de courte durée (moins de 5 ans) des œstrogènes seuls, il semble apparaître plus rapidement et être plus important avec les associations œstrogène-progestatif (qui constituent actuellement le traitement standard chez les femmes non hystérectomisées). La partie de l'essai WHI comparant un traitement placebo à un traitement par œstrogènes seuls chez des femmes hystérectomisées est d'ailleurs toujours en cours. Par ailleurs, que le traitement utilisé consiste en des œstrogènes seuls ou en une association œstrogène-progestatif, cette augmentation semble limitée à l'utilisation récente, puisque le sur-risque disparaît généralement après 5 années d'arrêt de la prise de traitement. Cela suggère un effet promoteur plutôt qu'initiateur du THS sur le cancer du sein.

L'hypothèse d'un biais de dépistage est souvent émise pour expliquer l'augmentation du risque de découvrir un cancer du sein chez les utilisatrices d'un THS : les femmes traitées sont mieux suivies et se voient plus souvent prescrire des mammographies que les femmes non traitées. Dans les enquêtes dont nous venons de parler, pourtant, la surveillance mammographique a généralement été prise en compte soit dans l'analyse, soit par la sélection de la population d'étude, minimisant la portée d'un éventuel biais de dépistage. Quant aux femmes de l'essai WHI, elles bénéficiaient toutes d'une surveillance mammographique annuelle : un tel biais de dépistage est donc exclu.

En outre, on sait que, en dehors des essais randomisés, les femmes prenant un THS ont des caractéristiques différentes des autres femmes, notamment en ce qui concerne des facteurs de risque du cancer du sein. Ainsi,

il pourrait y avoir un risque de confusion entre le rôle des THS sur la survenue de cancer du sein et leur relation avec certains facteurs de risque de cancer du sein. Généralement cependant, dans les enquêtes publiées depuis la méta-analyse d'Oxford, la plupart des principaux facteurs de confusion connus ont été pris en compte dans les analyses. De plus, ce biais est absent dans les essais randomisés WHI, HERS et West.

Au final, malgré l'existence de biais potentiels inhérents aux enquêtes d'observation, notamment le biais d'auto-sélection, les résultats de ces enquêtes et des essais randomisés sont globalement concordants en ce qui concerne le lien entre prise de THS et risque de cancer du sein, contrairement aux résultats sur le lien entre prise de THS et pathologies coronariennes.

L'impact en termes de santé publique de l'augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise de THS est important puisque ce cancer est le plus fréquent des cancers chez la femme et que le THS est de plus en plus fréquemment utilisé : aujourd'hui, en France, plus du tiers des femmes ménopausées de moins de 65 ans en font usage. Il est essentiel de préciser l'impact de ces traitements sur le risque de cancer du sein, afin de l'intégrer dans un bilan global des avantages et inconvénients à court et long terme du THS. Beral *et al.* [25] ont récemment évalué, d'après les résultats des principaux essais randomisés étudiant les effets à long terme de certains traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, les risques et bénéfices associés à ces traitements chez des femmes en bonne santé. Le *tableau 8* indique la différence du nombre de cas attendus pour différentes maladies chez 10 000 femmes ayant utilisé un THS et chez 10 000 femmes n'ayant pas utilisé un tel traitement, pour un suivi de 5 années. Le nombre total des cancers du sein, des accidents vasculaires cérébraux et des embolies pulmonaires ajoutés par la prise de THS est plus élevé que le nombre total des cancers colorectaux et des fractures du col du fémur évités par la prise de THS. Chez les femmes de 50 à 59 ans, ce sont les cancers du sein qui contribuent le plus à ce bilan global négatif.

Tableau 8. Estimation de la variation de l'incidence de certaines maladies au cours de 5 années de suivi chez 10 000 femmes ayant utilisé un THS par rapport à 10 000 femmes n'ayant pas utilisé de THS. D'après Béral *et al.* [25]

Maladie	Âge	
	Femmes de 50 à 59 ans	Femmes de 60 à 69 ans
Cas supplémentaires chez les utilisatrices		
Cancer du sein	32	40
Accident vasculaire cérébral	12	40
Embolie pulmonaire	16	40
Cas évités chez les utilisatrices		
Cancer colorectal	12	30
Fracture du col du fémur	5	25
Bilan global	Nombre de cas supplémentaires	Nombre de cas supplémentaires
	43	65

En ce qui concerne le cancer du sein, nombre de questions restent à approfondir :

– Quel est l'effet de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein ? Par exemple, y a-t-il une différence si les œstrogènes sont administrés sous forme orale ou transdermique ? Doit-on envisager que le progestatif soit délivré dans l'endomètre d'une manière qui affecte le moins possible le sein ?

– Les différents types de progestatifs utilisés (progestérone naturelle, dérivés prégnane ou nor-prégnane, dérivés de la 19-nor-testostérone) et les différents schémas d'administration (séquentiel ou continu) ont-ils un impact différent sur le risque de cancer du sein ?

– Quel est l'effet des THS sur l'agressivité des tumeurs ? Certaines études ont montré que la survie globale était meilleure chez les femmes ayant suivi auparavant un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Dans l'essai WHI cependant, l'augmentation du risque de cancer du sein observée dans le groupe THS ne concernait pas principalement les tumeurs de pronostic favorable [3], contrairement à ce que suggérait la méta-analyse d'Oxford (qui, rappelons-le, évaluait surtout l'impact de la prise d'œstrogènes seuls sur le risque de cancer du sein) [1]. Les résultats de l'étude WHI suggèrent que l'association œstrogène plus progestatif testée pourrait augmenter le risque de développer un cancer du sein tout en retardant sa détection.

– Les résultats dont nous disposons actuellement (qui portent essentiellement sur des traitements utilisés aux États-Unis et en Europe du Nord) sont-ils extrapolables aux traitements majoritairement utilisés en France ? En France, en effet, les traitements prescrits sont le plus souvent composés de 17 bêta-œstrogène, au lieu d'œstrogènes conjugués équinés, et de divers progestatifs, parmi lesquels la progestérone naturelle et la dydrogestérone sont les plus courants. Par ailleurs, l'essai WHI porte non seulement sur des traitements peu utilisés en France mais également sur une population de femmes qui n'est pas représentative des femmes

traitées en France (plus âgées, puisque l'âge moyen des femmes incluses dans l'essai WHI était de 63,3 ans, et de poids plus élevé, puisque leur indice de masse corporelle moyen était de 28,5). Si l'effet délétère sur le sein des THS utilisés aux États-Unis est, comme le suggèrent certaines enquêtes d'observation [12, 18, 24], plus marqué chez les femmes minces, l'excès de risque de cancer du sein mis en évidence dans l'essai WHI pourrait être encore plus important parmi les femmes françaises.

Seule une étude sur les traitements utilisés en France a été publiée à ce jour [9]. Il est indispensable de disposer d'autres données sur les effets à long terme de ces traitements. La mise en place d'un essai comparatif permettrait de mesurer, sans risque de biais, les effets du THS sur le risque de cancer du sein et d'autres maladies, en évitant notamment le biais d'auto-sélection rencontré dans les enquêtes d'observation. Si 1% des 10 millions de femmes ménopausées françaises acceptaient de participer à un tel essai, cela donnerait un effectif de 10 000 femmes incluses. Néanmoins, un tel essai poserait les problèmes suivants :

1) La puissance de l'essai dépend de l'observance du traitement attribué par le tirage au sort. Or, un traitement prolongé nécessite souvent des ajustements de dose, de schéma ou de voie d'administration, voire une interruption. Dans l'essai WHI, 40 % des femmes ont interrompu (de façon temporaire ou définitive) le traitement attribué par le tirage au sort. Par ailleurs, dans le groupe sans THS, une partie des femmes peuvent décider de prendre un THS au cours du suivi.

2) Il faudrait décider si on inclut seulement des femmes n'ayant jamais pris de THS ou si on évalue de façon plus pragmatique à la fois l'intérêt du THS par rapport à l'absence de THS et l'intérêt de la prolongation du THS par rapport à un traitement de quelques années. Cette dernière question est tout aussi intéressante que la première puisque la question de la durée du traitement est un sujet de désaccord entre l'Afssaps et certains gynécologues.

3) Il faudra s'attendre à inclure plus facilement des femmes ne souffrant pas ou souffrant peu de symptômes de la ménopause, les autres acceptant plus difficilement la possibilité de se voir attribuer un traitement placebo alors que l'efficacité du THS est démontrée pour soulager ces effets secondaires.

4) Il faudrait évaluer les traitements utilisés en France dans leur ensemble, c'est-à-dire utiliser des types d'hormones, des voies et des schémas d'administration divers. Cela nécessite des effectifs plus importants que si l'on évaluait un seul traitement, si les résultats dépendent du type de traitement. Les avantages d'un tel essai resteraient la comparabilité initiale entre les groupes de traitement ainsi que le suivi comparable entre ces groupes.

Références

1. 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 : 1047-59.
2. 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 : 321-33.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women : the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 3243-53.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.*, for the HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
5. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, *et al.*, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 ; 288 : 58-66.
6. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1243-9.
7. Clavel-Chapelon F, Hill C. Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein. *Presse Med* 2000 ; 29 : 1688-93.
8. Persson I, Thurffjell E, Bergström R, Holmberg L. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer : nested case-control study in a cohort of Swedish women attending mammography screening. *Int J Cancer* 1997 ; 72 : 758-61.
9. De Lignières B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, *et al.* Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3,175 women. *Climacteric* 2002 ; 5 : 332-40.
10. Brinton LA, Brogan DR, Coates RJ, Swanson CA, Potischman N, Stanford JL. Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause* 1998 ; 5 : 145-51.
11. Henrich JB, Kornguth PJ, Viscoli CM, Horwitz RI. Postmenopausal estrogen use and invasive *versus in situ* breast cancer risk. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 1277-83.

12. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999 ; 81 : 339-44.
13. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergström R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999 ; 10 : 253-60.
14. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000 ; 88 : 2570-7.
15. Moorman PG, Kuwabara H, Millikan RC, Newman B. Menopausal hormones and breast cancer in a biracial population. *Am J Public Health* 2000 ; 90 : 966-71.
16. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk : estrogen *versus* estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 328-32.
17. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, *et al.* Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer ? *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 699-706.
18. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000 ; 283 : 485-91.
19. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002 ; 287 : 734-41.
20. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ, *et al.* Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 2455-64.
21. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, *et al.* Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 1148-58.
22. Kirsh V, Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 583-90.
23. Li R, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet J. Hormone replacement therapy and breast carcinoma risk in Hispanic and non-Hispanic women. *Cancer* 2002 ; 95 : 960-8.
24. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 593-600.
25. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002 ; 360 : 942-4.