

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

Françoise Clavel-Chapelon, Catherine Hill

► To cite this version:

Françoise Clavel-Chapelon, Catherine Hill. [Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer]. La Presse Médicale, Elsevier Masson, 2000, 29 (31), pp.1688-93. inserm-00176587

HAL Id: inserm-00176587

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00176587>

Submitted on 4 Oct 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 de la ménopause et risque de cancer du sein

Hormone replacement therapy and risk of breast cancer

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

¹ INSERM U521, 39 rue Camille Desmoulins, 94 805 Villejuif cedex

² Institut Gustave Roussy, 94805 - Villejuif

Résumé

Introduction : De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont été réalisées pour étudier la relation entre l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif et le risque de cancer du sein. Il est important d'en tirer une synthèse.

Matériel et méthodes : En 1997, une méta-analyse a rassemblé 90% des données épidémiologiques disponibles à cette date, provenant de 15 études de cohorte et de 36 enquêtes cas témoins. Elle réunit près de 53 000 cas de cancer du sein dont 22 % proviennent d'études de cohorte. Depuis cette méta-analyse, six études ont été publiées, représentant un total de près de 8 000 nouveaux cas, dont 32 % proviennent d'études de cohorte : deux avaient été partiellement prises en compte dans la méta-analyse et quatre sont entièrement nouvelles.

Résultats : Considérée dans son ensemble, la littérature permet de conclure que le risque de diagnostic d'un cancer du sein est plus élevé chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif que chez les non-utilisatrices. Ce risque augmente avec la durée du traitement, diminue à l'arrêt du traitement, et disparaît presque complètement quelques années après l'arrêt (5 ans dans la méta-analyse). Par ailleurs, l'augmentation du risque de cancer du sein pourrait être plus élevée avec l'association d'œstrogènes et de progestatifs qu'avec l'utilisation d'œstrogènes seuls. Quel est l'impact en terme de santé publique ? On peut estimer, sur la base des résultats de la méta-analyse, que l'utilisation d'un traitement substitutif de 50 ans à 60 ans entraîne le diagnostic de 6 cas supplémentaires de cancer du sein pour 1000 femmes traitées. Ceci veut dire que l'on observera, après 20 ans de suivi, 69 cas par milliers de femmes traitées pendant 10 ans, au lieu des 63 cas attendus chez les femmes non traitées.

Discussion : Ce résultat doit être confirmé, car l'augmentation du risque de cancer du sein peut être imputable à différents biais, en particulier au biais de dépistage si les femmes en cours de traitement sont mieux suivies que les autres. Par ailleurs, dans l'ensemble des enquêtes, le nombre de femmes ayant utilisé des traitements combinant œstrogènes et progestatifs est très faible et il s'agissait principalement d'associations d'œstrogènes naturels et d'acétate de médroxyprogestérone. Enfin, les effets à long terme des traitements utilisés en France (œstrogènes de synthèse et progestatifs divers) n'ont pas été évalués à ce jour. Il faut attendre la publication de données françaises.

Conclusion : De nouvelles données épidémiologiques sont nécessaires pour faire un bilan global des avantages et des inconvénients à long terme du traitement hormonal substitutif. Le risque modéré de cancer du sein mis en évidence, ne justifie pas pour le moment que les cliniciens modifient leur pratique, ni en ce qui concerne la sélection des femmes à traiter, ni en ce qui concerne la durée.

Mots-clés : *Traitement hormonal substitutif, cancer du sein, ménopause, enquête épidémiologique*

Summary

Objectives: Many epidemiological studies have analysed the relation between hormonal replacement therapy and risk of breast cancer. We present here a synthesis of the available results.

Material and methods: In 1997, a meta-analysis synthesised 90% of the data available at the time, obtained from 15 cohort and 36 case-control studies. This meta-analysis collected 53,000 breast cancers, 22% of these breast cancers having been observed in cohort studies. Since the publication of this meta-analysis, six studies totalling 8,000 cases (32% from cohort studies) have been published: two of these studies were partially included in the meta-analysis and the other four provided entirely new data.

Results: The conclusion, based on the available evidence, is that the risk of breast cancer diagnosis is higher among women who have used hormonal replacement therapy than among women who have not. The risk increases with treatment duration, is reduced when treatment is stopped and disappears almost completely a few years (5 in the meta-analysis) after the end of the treatment. The increase in the risk of breast cancer may

* clavel@igr.fr

be larger with estrogen-progestogen therapy than with estrogen alone. What are the consequences in terms of public health? From the results of the meta-analysis, one can estimate that the use of replacement therapy for 10 years between age 50 and 60 by 1,000 women will lead to the diagnosis of 6 extra breast cancers. This corresponds to the observation of 69 cases per 1,000 treated women after 20 years follow-up, as compared to the 63 cases expected among 1,000 untreated women.

Discussion: These results require confirmation. The observed increase in the risk of breast cancer is open to biases, particularly to a screening bias if women receiving hormonal replacement therapy have a more intensive surveillance than other women. Overall, the total number of women, across studies, who have received estrogen-progestogen therapy is small and their treatment was usually a combination of natural estrogens and medroxy progesterone acetate; therefore, the long term consequences of the treatments commonly used in France (synthetic estrogens and a variety of progestogens) have not been evaluated, this evaluation is much needed.

Conclusion: What is needed is a global view of the risks and benefits of hormonal replacement therapy, and more epidemiologic data are required to reach this goal. In the present state of knowledge, the moderate excess risk of breast cancer observed does not justify a change in medical practice, neither in the selection of women to whom hormonal replacement therapy should be offered nor in the duration of their treatment.

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Environ 35 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année. Si l'incidence a augmenté régulièrement et fortement (+60%) entre 1975 et 1995, l'augmentation de la mortalité a été plus modérée (+8%). Ces résultats sont à mettre en parallèle avec un diagnostic plus précoce, dû en partie aux campagnes de dépistage systématique et à une amélioration de l'efficacité des traitements utilisés [1].

Les principaux facteurs de risque des cancers du sein non familiaux impliquent les hormones endogènes et exogènes [2]. Pour cette raison, de nombreuses études épidémiologiques ont été publiées sur l'analyse de la relation entre risque de cancer du sein et prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause. En 1997 dans le *Lancet*, une méta-analyse, rassemblant 90% des données épidémiologiques disponibles a été publiée [3]. Nous résumons ici ses principaux résultats, ainsi que ceux des articles publiés ultérieurement.

Résultats de la méta-analyse d'Oxford

Matériel et méthodes

Cinquante et une enquêtes étudiant le risque de cancer du sein après un traitement hormonal substitutif de la ménopause ont été répertoriées. La majorité de ces enquêtes a été effectuée en Amérique du Nord ou en Europe. Au total, 21 pays sont représentés. Parmi ces 51 enquêtes, 15 sont des études de cohorte prospectives dans lesquelles le risque de cancer dans une population utilisant un traitement substitutif est comparé au risque dans une population non-utilisatrice ; les 36 autres sont des études cas-témoins dans lesquelles l'utilisation passée d'un traitement substitutif est comparée chez des femmes ayant un cancer du sein (les cas) et chez des femmes de même âge sans cancer du sein (les témoins). Pour réaliser la méta-analyse, on a tiré au sort quatre témoins par cas de cancer dans les enquêtes de cohorte, en appariant sur un certain nombre de caractéristiques.

Au total, l'utilisation d'un traitement substitutif a été comparée chez 52 705 femmes ayant un cancer du sein invasif, et chez 108 411 femmes témoins indemnes de cancer du sein.

Partant du principe qu'il est essentiel de séparer l'effet de la ménopause de celui de son traitement, les auteurs de la méta-analyse ont tout d'abord analysé la relation entre ménopause et cancer du sein.

Relation entre ménopause et risque de cancer du sein

L'étude de la relation entre ménopause et risque de cancer du sein a été effectuée sur le sous-groupe des femmes non-utilisatrices de traitement substitutif. Les femmes ménopausées ont un risque de cancer du sein moindre que les femmes non ménopausées de même âge, de même parité et, s'il y a lieu, de même âge au premier enfant. Cet effet de la ménopause est d'autant plus important que la ménopause est précoce. Il n'y a pas de différence entre ménopause naturelle et ménopause artificielle (figure 1).

Figure 1 : Risque relatif (RR) de cancer du sein et intervalle de confiance à 99% (IC99%) en fonction du statut ménopausique et de l'âge de la ménopause, par rapport aux femmes non ménopausées ; femmes non utilisatrices de traitement hormonal substitutif

Ménopause	Cas/Témoins	RR (e.t.*)	RR et IC99%
Non	20165/41561	1,00 (0,03)	
En cours	1171/1728	0,77 (0,05)	
Naturelle			
<35 ans	64/168	0,46 (0,11)	
35-39 ans	230/544	0,51 (0,06)	
40-44 ans	1125/2655	0,62 (0,03)	
45-49 ans	3597/7552	0,70 (0,02)	
50-54 ans	5363/9135	0,81 (0,02)	
> 55 ans	1094/1541	0,85 (0,04)	
Artificielle			
<35 ans	88/268	0,48 (0,09)	
35-39 ans	122/295	0,65 (0,10)	
40-44 ans	225/464	0,65 (0,07)	
45-49 ans	303/570	0,72 (0,07)	
> 50 ans	256/376	0,90 (0,09)	

* e.t. : écart type

Analyse stratifiée sur enquête, âge au diagnostic, parité et âge au premier enfant

Note : Les résultats sont présentés sous forme de graphiques dans lesquels le risque relatif de cancer du sein dans chaque catégorie est représenté par un carré dont la surface est proportionnelle à la quantité d'information et dépend des effectifs pour cette catégorie. La précision de l'estimation du risque relatif est aussi illustrée par la longueur de la ligne horizontale traversant chaque carré, qui représente l'intervalle de confiance à 99% du risque relatif. Données tirées de [3].

La relation entre le risque de cancer du sein et le délai depuis la ménopause est évidemment l'inverse de sa relation avec l'âge à la ménopause (figure 2). Ainsi, en l'absence de tout traitement substitutif, le risque de cancer du sein est d'autant plus faible que la ménopause est ancienne. Ceci va compliquer l'étude de l'effet de la durée du traitement substitutif, cette durée étant forcément liée au délai écoulé depuis la ménopause.

Figure 2 : Risque relatif (RR) de cancer du sein et intervalle de confiance à 99% (IC99%) en fonction du statut ménopausique et du délai depuis la ménopause, par rapport aux femmes non ménopausées ; femmes non utilisatrices de traitement hormonal substitutif. Données tirées de [3].

Ménopause	Cas/Témoins	RR (e.t.*)	RR et IC99%
Non	20165/41561	1,00 (0,03)	
En cours	1171/1728	0,77 (0,05)	
Délai depuis la ménopause naturelle			
1-4 ans	2656/5600	0,70 (0,03)	
5-9 ans	2808/5512	0,66 (0,02)	
10-14 ans	2394/4339	0,59 (0,03)	
> 15 ans	3615/6144	0,50 (0,03)	
Délai depuis la ménopause artificielle			
1-4 ans	190/386	0,86 (0,10)	
5-9 ans	206/383	0,70 (0,08)	
10-14 ans	188/370	0,52 (0,07)	
≥ 15 ans	410/834	0,48 (0,05)	

* e.t. : écart type

Analyse stratifiée sur enquête, âge au diagnostic, parité et âge au premier enfant

La relation entre l'ancienneté de la ménopause et le risque de cancer du sein dépend de l'indice de masse corporelle, indice égal au poids en kg divisé par le carré de la taille en mètre. En effet, la réduction du risque liée au délai écoulé depuis la ménopause est plus grande chez les femmes minces, c'est à dire ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25 kg/m², que chez les autres femmes.

Par ailleurs, la réduction du risque liée à la ménopause est plus importante pour les cancers localisés au sein que pour les cancers plus étendus, c'est à dire avec envahissement ganglionnaire ou métastases.

Il y a une relation étroite entre ménopause et risque de cancer du sein, et cette relation dépend de la corpulence. Comme l'utilisation d'un traitement substitutif est liée au nombre d'années écoulées depuis la ménopause, il est particulièrement important d'en tenir compte dans l'analyse, afin de pouvoir étudier l'effet propre de l'un et de l'autre. Pour cette raison, l'analyse des effets du traitement substitutif qui suit porte uniquement sur les femmes ménopausées dont l'âge à la ménopause est connu. Cette analyse est, par ailleurs, stratifiée sur le délai depuis la ménopause et sur l'indice de masse corporelle, aussi bien que sur l'âge, la parité et l'âge au premier enfant.

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

Le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées est multiplié par 1,14 chez les utilisatrices de traitement substitutif comparées aux non-utilisatrices (écart type e.t.=0,03).

Durée d'utilisation du traitement substitutif

La durée médiane d'utilisation, chez les utilisatrices était de 2 ans ; 26% ont utilisé un traitement substitutif pendant moins d'un an, 34% pendant 5 ans ou plus, et 15% pendant 10 ans ou plus. Le risque de cancer du sein augmente significativement avec la durée d'utilisation (figure 3).

Figure 3 : Risque relatif (RR) de cancer du sein et intervalle de confiance à 99% (IC99%) en fonction de la durée d'utilisation du traitement et du délai depuis la dernière utilisation par rapport aux non utilisatrices de traitement substitutif. Données tirées de [3].

Effet de la durée d'utilisation

Catégorie	Cas/Témoins	RR (e.t.*)	RR et IC99%
Non utilisatrices	12467/23568	1,00 (0,02)	
Durée <1 an	1154/2546	1,09 (0,05)	
1-4 ans	1660/3999	1,05 (0,04)	
5-9 ans	813/1912	1,19 (0,06)	
10-14 ans	386/867	1,09 (0,09)	
≥15 ans	337/584	1,58 (0,12)	

Effet du délai depuis la dernière utilisation

Catégorie	Cas/Témoins	RR (e.t.*)	RR et IC99%
Non utilisatrices	12467/23568	1,00 (0,02)	
Traitement en cours	1796/3814	1,21 (0,04)	
Arrêt depuis 1 à 4 ans	702/1660	1,10 (0,06)	
5-9 ans	500/1239	1,01 (0,07)	
10-14 ans	346/821	1,05 (0,08)	
15 ans et plus	416/729	1,12 (0,08)	

* e.t. écart type

Analyse stratifiée sur enquête, âge au diagnostic, délai depuis la ménopause, indice de masse corporelle (poids/ taille au carré) parité, et âge au premier enfant

Délai depuis la première utilisation d'un traitement substitutif

Le délai médian depuis la première utilisation, chez les utilisatrices, était de 11 ans ; 19% des utilisatrices avaient commencé à utiliser un traitement substitutif au moins 20 ans avant le diagnostic du cancer. Le risque de cancer du sein était augmenté lorsque le délai depuis la mise en route du traitement était d'au moins cinq ans.

Délai depuis la dernière utilisation d'un traitement substitutif

Quarante sept pour cent des femmes ayant utilisé un traitement substitutif étaient en cours de traitement au moment du diagnostic de cancer du sein ou à la date correspondant au diagnostic pour les témoins. Le risque de cancer du sein était significativement plus élevé chez les femmes en cours d'utilisation que chez les non-utilisatrices (RR=1,21 ; e.t. = 0,05), mais il n'était pas plus élevé chez les utilisatrices ayant interrompu le traitement depuis 5 ans ou plus (RR=1,07 ; e.t.= 0,04) (figure 3).

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

Le risque de cancer du sein dépend de la durée d'utilisation, du délai depuis la première utilisation et du délai depuis la dernière utilisation, mais ces indicateurs sont très liés entre eux. Quand on tient compte de la durée et du délai depuis la dernière utilisation, le délai depuis la première utilisation n'apporte que peu d'information et sa prise en compte ne change pas les estimations du risque.

La figure 4 montre les risques en fonction de la durée, d'une part pour une dernière utilisation se situant dans les 5 ans avant le diagnostic, d'autre part pour une dernière utilisation plus ancienne par rapport au diagnostic. Lorsque la dernière utilisation se situe dans les 5 ans précédant le diagnostic, on observe une nette augmentation du risque avec la durée d'utilisation ; le risque augmente de 2,3% par année d'utilisation. En revanche, chez les femmes ayant cessé d'utiliser un traitement substitutif depuis 5 ans ou plus, aucune augmentation de risque avec la durée d'utilisation n'est mise en évidence.

Figure 4 : **Risque relatif (RR) de cancer du sein et intervalle de confiance à 99% (IC99%) selon la durée d'utilisation du traitement et le délai depuis sa dernière utilisation par rapport aux non utilisatrices de traitement substitutif. Données tirées de [3].**

Catégorie	Cas/Témoins	RR (e.t.*)	RR et IC99%
Non utilisatrices	12467/23568	1,00 (0,02)	
Délai depuis la dernière utilisation < 5 ans			
Durée <1 an	368/860	0,99 (0,09)	
Durée 1-4 ans	891/2037	1,08 (0,06)	
Durée 5-9 ans	588/1279	1,31 (0,08)	
Durée 10-14 ans	304/633	1,24 (0,11)	
Durée ≥15 ans	294/514	1,56 (0,13)	
Délai depuis la dernière utilisation ≥ 5 ans			
Durée <1 an	437/890	1,12 (0,08)	
Durée 1-4 ans	566/1256	1,12 (0,07)	
Durée 5-9 ans	151/374	0,90 (0,12)	
Durée ≥10 ans	93/233	0,95 (0,15)	

* e.t. écart type

Analyse stratifiée sur enquête, âge au diagnostic, délai depuis la ménopause, indice de masse corporelle (poids/ taille au carré) parité, et âge au premier enfant

0 0.5 1.0 1.5 2.0

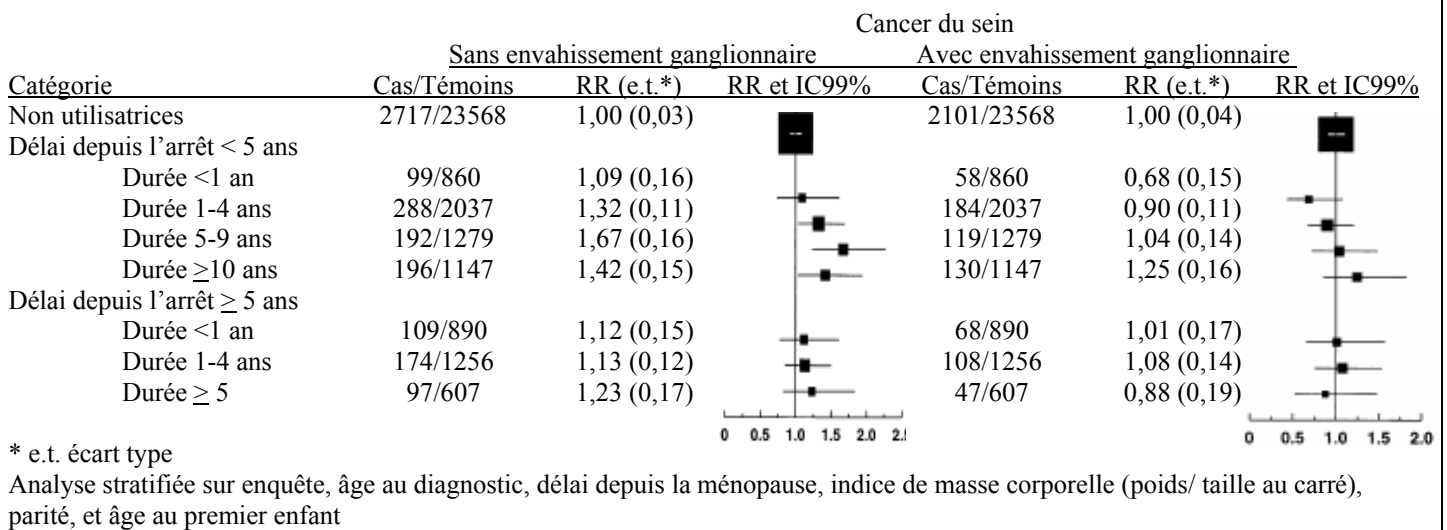
Extension tumorale

L'information sur l'extension tumorale était disponible dans 54% des cas de cancer du sein survenant chez des femmes ménopausées. Comparées aux tumeurs survenant chez les non-utilisatrices, les cancers du sein survenant chez les utilisatrices étaient moins souvent métastatiques d'emblée et avaient 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 traitement substitutif était limité aux femmes ayant une tumeur localisée (figure 5).

Composition des traitements substitutifs

L'information sur la composition des traitements était disponible pour 4 640 femmes soit 39% des femmes, dont 1 716 cas. Environ 80% avaient utilisé des œstrogènes seuls, 12% une association d'œstrogènes et de progestatifs, et 8% une association d'œstrogènes et d'un autre traitement. Les risques étaient un peu plus élevés avec une association d'œstrogènes et de progestatifs qu'avec des œstrogènes seuls, mais la différence de risque n'était pas significative. Les nombres de cas sont faibles, car on sait seulement pour 1 366 cas qu'ils ont pris des œstrogènes seuls et pour 215 cas qu'ils ont pris une association d'œstrogènes et de progestatifs ou des progestatifs seulement.

Figure 5 : Risque relatif (RR) de cancer du sein sans et avec envahissement ganglionnaire selon la durée d'utilisation du traitement et le délai depuis sa dernière utilisation, par rapport aux non utilisatrices de traitement substitutif. Données tirées de [3].



Conclusion de la méta-analyse

Le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif que chez les non-utilisatrices. Ce risque augmente avec la durée du traitement, diminue à l'arrêt du traitement, et disparaît presque complètement 5 ans après l'arrêt. L'augmentation de ce risque chez les femmes en cours de traitement et chez celles ayant arrêté récemment est plus importante chez les femmes minces. De plus, les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes qui ont utilisé un traitement hormonal substitutif sont moins étendus que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices.

L'augmentation du risque avec la durée conforte l'idée d'une relation causale. De plus, le risque est plus élevé chez les femmes minces que chez les femmes corpulentes et le risque ne concerne que les cancers du sein localisés et non les cancers plus étendus. Ceci est analogue à l'effet de la ménopause, qu'elle soit naturelle ou artificielle. Le traitement hormonal de la ménopause, en se substituant aux hormones ovariennes, semble en reproduire l'effet sur le risque de cancer du sein.

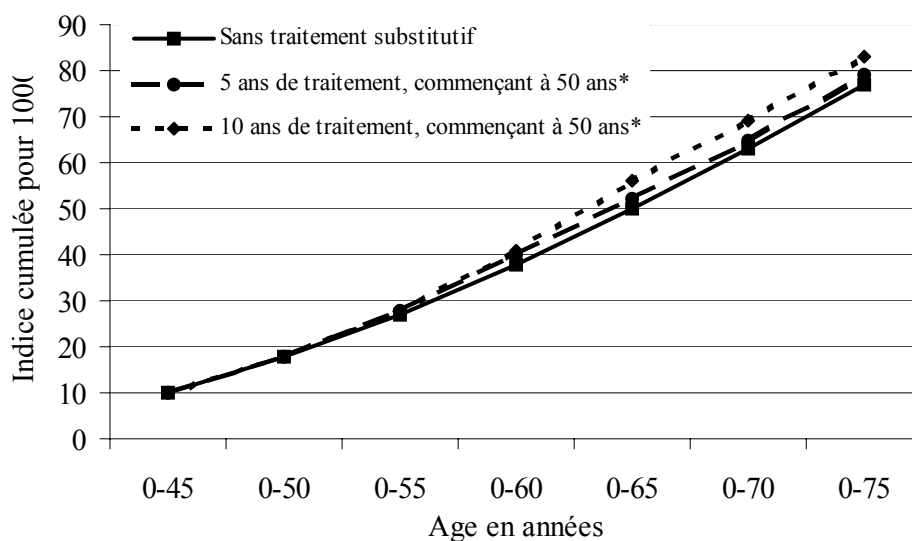
Cette augmentation du risque de cancer du sein ne dure que pendant l'utilisation et dans les 5 années après l'arrêt du traitement et reste très modérée. Le tableau 1 et la figure 6 indiquent les nombres de cancers du sein attendus dans une population de 1 000 femmes selon qu'elles utilisent un traitement substitutif à partir de 50 ans pendant 5 ou pendant 10 ans, et chez les non-utilisatrices. On attend 63 cas de cancers du sein entre 0 et 70 ans chez les non-utilisatrices, et 69 cas chez les femmes ayant utilisés un traitement substitutif pendant 10 ans. Le nombre de cas en excès est de 6 pour 1000 avec 10 ans d'utilisation et de 2 pour 1000 avec 5 ans d'utilisation. Cet excès apparaît en 15 ans dans le premier cas, c'est-à-dire à 65 ans (10 années d'utilisation et 5 années après l'arrêt), et en 10 ans dans le second cas, c'est-à-dire à 60 ans (5 années d'utilisation et 5 années après l'arrêt).

Tableau 1. Nombre de cancers du sein attendus dans une population de 1 000 femmes suivies depuis la naissance en fonction de l'âge, d'après [3].

Age	Sans traitement substitutif*	Avec traitement à partir de 50 ans	
		Pendant 5 ans	Pendant 10 ans
0-45	10	10	10
0-50	18	18	18
0-55	27	28	28
0-60	38	40	41
0-65	50	52	56
0-70	63	65	69
0-75	77	79	83

Grille de lecture : si on suit jusqu'à l'âge de 70 ans 1000 femmes ayant pris un traitement hormonal substitutif de 50 à 59 ans, on attend 69 cancers du sein, soit 6 de plus que dans une population non traitée.

Figure 6 : Nombre de cancers du sein attendus dans une population de 1 000 femmes suivies depuis la naissance en fonction de l'âge, d'après [3].



* Augmentation du risque de 2,3 % par année d'utilisation et dans les 4 ans après l'arrêt.

Etudes publiées depuis la méta-analyse

Les études publiées ultérieurement remettent-elles en cause les résultats précédemment décrits ? Six études épidémiologiques ont été publiées depuis la méta-analyse du *Lancet* ; deux font partie de la méta-analyse, mais avec un nombre de cas plus faible [4, 5] ; quatre apportent des données complètement nouvelles [6-9].

L'étude de cohorte "Iowa Women's Health Study", prise en compte dans la méta-analyse avec 533 cas de cancers du sein, porte maintenant sur 1 246 cas de cancer du sein invasif [4]. Cette étude montre un risque augmenté chez les utilisatrices de traitement substitutif pendant la durée du traitement. L'observation d'un risque plus élevé pour des histologies rares (papillaires et médullaires notamment) qui représentent moins de 7% des cancers invasifs nécessite confirmation.

La dernière étude de cohorte publiée [5], prise en compte dans la méta-analyse avec 712 cas de cancer du sein, inclut maintenant 2082 cas de cancers du sein. Une augmentation du risque de cancer du sein est mise en évidence chez les utilisatrices de traitements combinant œstrogènes et progestatifs. Parmi les femmes en cours de traitement ou l'ayant interrompu récemment, le risque de cancer du sein augmente avec la durée du traitement, et cette augmentation est limitée aux femmes minces.

La cohorte NHANES (non prise en compte dans la méta-analyse) [6] porte sur 219 cas de cancer du sein : l'utilisation d'un traitement substitutif n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein.

La cohorte suédoise [7] non prise en compte dans la méta-analyse, rapporte sur 198 cas de cancer du sein, un risque augmenté pour les utilisatrices de traitements associant œstrogènes et progestatifs ; l'augmentation du risque est observée seulement pendant la durée du traitement et dans l'année après l'arrêt. Dans cette cohorte, l'utilisation d'œstrogènes seuls ne modifie pas le risque de cancer du sein.

Deux études cas-témoins ont également été publiées. Dans l'une [8] qui inclut 1897 cas de cancer du sein, l'utilisation d'un traitement substitutif est associée à un risque de cancer du sein augmenté, l'augmentation étant plus importante avec un traitement associant œstrogènes et progestatifs qu'avec des œstrogènes seuls. Dans l'autre [9] qui inclut 3345 cancers du sein, on observe une augmentation du risque de cancer du sein pendant le traitement substitutif et dans les 10 ans après l'arrêt. L'effet est plus net chez les femmes minces. Il n'y a pas d'indication d'un effet différent des œstrogènes seuls ou de l'association œstrogènes plus progestatifs.

Discussion

L'ensemble de la littérature est constitué aujourd'hui de la méta-analyse d'Oxford, analyse globale de 51 enquêtes, à laquelle il faut ajouter les données supplémentaires de 2 enquêtes partiellement prises en compte dans cette méta-analyse et les données de 4 nouvelles enquêtes. Pour faire la synthèse de cette littérature, il faut accorder à chaque étude une importance correspondant à la quantité d'information qu'elle apporte. La méta-analyse porte sur près de 53 000 cas de cancers du sein, et les enquêtes supplémentaires représentent un total d'un peu plus de 8 000 cas. Les résultats de la méta-analyse représentent donc 87% des données et pèsent très lourds dans la synthèse. Les données publiées depuis la méta-analyse ne conduisent pas à modifier la conclusion énoncée plus haut : un traitement hormonal substitutif entraîne une augmentation modérée du risque de cancer du sein pendant la durée de l'utilisation et dans les 5 ans après l'arrêt.

La méta-analyse contient peu d'information sur les effets différentiels des œstrogènes seuls, et de l'association œstrogènes plus progestatifs. Les résultats de certaines enquêtes récentes ont été médiatisés en insistant sur la différence de l'effet des traitements par œstrogènes seuls et des traitements par association d'œstrogènes et de progestatifs. Quatre de ces enquêtes trouvent un risque de cancer du sein plus élevé avec une association d'œstrogènes et de progestatifs qu'avec des œstrogènes seuls [5, 7-9]. Les résultats sont dans l'ensemble non significatifs ou à la limite de la signification. De plus la différence des effets des deux types de traitement varie énormément selon les enquêtes. Nous pouvons seulement dire aujourd'hui qu'il est possible que le risque de cancer du sein soit plus élevé après un traitement substitutif associant œstrogènes et progestatifs qu'après un traitement par œstrogènes seuls. Nous ne connaissons pas l'ordre de grandeur de la différence des risques.

Du fait que les femmes sous traitement consultent plus régulièrement que les femmes qui ne prennent pas de traitement, l'augmentation de risque observée peut être imputable à un meilleur dépistage des femmes traitées. Il existe des arguments en faveur de cette hypothèse : les cancers du sein diagnostiqués seraient de meilleur pronostic parce que découverts plus tôt, et d'autre part, la survie, après cancer du sein, des femmes traitées est plus longue. Il se peut aussi que les traitements hormonaux prescrits promeuvent des tumeurs moins agressives(10).

Un grand nombre d'études ont montré que les femmes prenant un traitement hormonal substitutif différent des non-utilisatrices. Les premières sont plus minces, plus sportives, ont fait des études plus longues, vivent plus souvent en couple, etc. Elles bénéficient davantage d'examen médicaux (mammographies, mesure du cholestérol et de la tension artérielle) que les femmes non traitées. En revanche, elles ont moins fréquemment des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents personnels de biopsie du sein (résultats de la cohorte française E3N, sur 50 000 femmes ménopausées).

En France, les traitements prescrits sont majoritairement des associations œstrogènes - progestatifs, le plus souvent composés de 17 bêta-oestradiol au lieu d'œstrogènes conjugués équinés (type Prémarin) et de divers progestatifs parmi lesquels l'acétate de médroxyprogestérone est d'utilisation très rare. Mais à notre connaissance, il n'y a pas d'arguments permettant de penser que les estrogènes et les progestatifs prescrits en France conduisent à des risques différents.

Conclusion

Le risque de cancer du sein est augmenté par l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif. Cette augmentation est modérée et elle n'intervient que pendant une période limitée.

L'observation d'une augmentation du risque plus importante avec une association d'œstrogènes et de progestatifs qu'avec des œstrogènes seuls doit être confirmée. Aucune évaluation objective ne peut être faite à ce jour des traitements utilisés en France. Il faut attendre la publication de données françaises (plusieurs études sont en cours).

Enfin, il faut faire un bilan global des avantages et des inconvénients du traitement hormonal substitutif prenant en compte :

- la réduction certaine du risque de fracture ostéoporotique, les réductions possibles du risque de maladie cardio-vasculaire et du risque de cancer colorectal,
- l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre si des œstrogènes seuls sont utilisés et l'augmentation modérée du risque de cancer du sein. Seul un essai comparatif correctement conduit permettra ce bilan global. Dans un pays comme la France, qui compte 10 millions de femmes âgées de 50 ans et plus, un tel

essai devrait être possible. Dans la mesure où les traitements substitutifs utilisés en France sont différents de ceux qui sont utilisés ailleurs, un tel essai est indispensable.

En attendant les données épidémiologiques nécessaires pour faire ce bilan global des avantages et des inconvénients à long terme du traitement hormonal substitutif, le risque modéré de cancer du sein mis en évidence, ne justifie pas que les cliniciens modifient leur pratique, ni en ce qui concerne la sélection des femmes à traiter, ni en ce qui concerne la durée et le type de traitement.

Remerciements

Nous remercions Monique Lê pour sa relecture constructive du manuscrit

Références

1. Ménégoz F, Chérié-Challine L. Le cancer en France : incidence et mortalité. La Documentation Française 1998.
2. Hill C, Doyon F, Sancho-Garnier H. Epidémiologie des cancers. Paris ; Flammarion Médecine-Sciences 1997.
3. 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.
4. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. Results of the Iowa Women's health Study. *JAMA* 1999;281:2091-7.
5. 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: 485-491.
6. Lando JF, Heck KE, Brett KM. Hormone replacement therapy and breast cancer risk in a nationally representative cohort. *Am J Prev Med* 1999;17:176-80.
7. Persson I, Weiderpass E, Bergvist L, Bergström R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes and Control* 1999;10:253-60.
8. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *JNCI* 2000;92:328-32.
9. Magnusson C, Baron JA, Correja 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.
10. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes and Control* 1994 ;5 :491-500.