

# Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein : commentaires sur les résultats de la Million Women Study

Agnès Fournier<sup>1</sup>, Françoise Clavel<sup>1</sup>, Catherine Hill<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale ; <sup>2</sup> Institut Gustave Roussy

Un an après la publication des résultats de l'essai randomisé Women's Health Initiative (WHI) [1] qui eurent un important retentissement médiatique, les données concernant la relation entre traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et risque de cancer du sein viennent s'enrichir des conclusions d'une large enquête de cohorte prospective, la Million Women Study (MWS) [2].

L'enquête a été menée sur un peu plus d'un million de femmes anglaises de 50 à 64 ans. Entre 1996 et 2001, les femmes invitées à se présenter à une mammographie de dépistage recevaient un questionnaire incluant des questions sur leur prise actuelle et passée de THS. Ces femmes étaient ensuite suivies et la survenue de cancers du sein invasifs était identifiée au moyen des registres de cancers du National Health Service.

Cette étude confirme, après 2,6 ans de suivi en moyenne, l'augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise de THS. Le risque est d'autant plus grand que la durée d'utilisation est grande et l'augmentation du risque est limitée à la période d'utilisation du THS (ce résultat est retrouvé de manière assez constante dans les enquêtes d'observation menées jusqu'à présent [3]). Comme le suggéraient également la plupart

des enquêtes d'observation récentes, l'augmentation du risque est significativement plus grande avec les associations estro-progestatives qu'avec les estrogènes seuls : par rapport aux non-utilisatrices de THS, le risque est multiplié par 2 avec une association estro-progestative et augmenté de 30 % avec les estrogènes seuls (figure 1).

La Million Women Study a en outre permis de comparer l'effet de différents traitements sur le risque de cancer du sein. Le résultat capital de cette étude est que l'augmentation de risque observée ne dépend, pour les œstrogènes, ni du type (conjugué équin ou œstradiol), ni de la dose, ni de la voie d'administration (orale, transdermique ou par implants) (figure 2) ; de même, pour les associations, l'augmentation du risque ne dépend ni du type de progestatif utilisé (acétate de médroxyprogestérone, noréthistérone, norgestrel / levonorgestrel), ni du schéma d'administration (séquentiel ou continu) (figure 3). D'autre part, la tibolone, stéroïde de synthèse qui présente à la fois une activité

Figure 1

Risque relatif de cancer du sein invasif en fonction du délai depuis l'arrêt du THS et du type de THS utilisé à l'inclusion, d'après la Million Women Study [2]

THS à l'inclusion	Cas / Population	Risque relatif [IC 95%]*
Jamais de THS	2 894/392 757	1,00 [0,96-1,04]
Utilisation ancienne	1 044/150 179	1,01 [0,95-1,08]
Utilisation en cours :		
Estrogène seul	991/115 383	1,30 [1,22-1,38]
Estrogène + progestatif	1 934/142 870	2,00 [1,91-2,09]
Tibolone	184/18 186	1,45 [1,25-1,67]
Autres / Non spécifié	93/9 548	1,44 [1,17-1,76]

\* Catégorie de référence : femmes n'ayant jamais utilisé de THS. Risque relatif ajusté sur l'âge, le délai depuis la ménopause, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, sur les antécédents familiaux de cancer du sein, l'indice de masse corporelle, la région et un indice de pauvreté.

Guide de lecture des graphiques : la taille du carré est proportionnelle à la quantité d'information (i.e. aux effectifs de chaque groupe), le centre du carré se positionne au niveau du risque relatif, et le trait horizontal traversant le carré représente l'intervalle de confiance de ce risque relatif.

Figure 2

Risque relatif de cancer du sein invasif en fonction de la molécule, de la dose et de la voie d'administration de l'estrogène seul utilisé à l'inclusion, d'après la Million Women Study [2]

Utilisation d'estrogènes seuls	Cas / Population	Risque relatif [IC 95%]*
Tous types d'estrogènes seuls	991/115 383	1,30 [1,21-1,40]
Par molécule et dose		
Estrogènes conjugués équins	426/48 386	1,29 [1,16-1,43]
≤ 0,625 mg	288/33 039	1,25 [1,11-1,41]
> 0,625 mg	135/15 181	1,36 [1,14-1,61]
œstradiol	454/56 322	1,24 [1,12-1,37]
≤ 1 mg	367/44 898	1,25 [1,12-1,40]
> 1 mg	47/6 455	1,19 [0,89-1,58]
Par voie d'administration		
Orale	606/68 351	1,32 [1,21-1,45]
Transdermique	324/40 015	1,24 [1,11-1,39]
Implant	54/5 272	1,65 [1,26-2,16]

\* Catégorie de référence : femmes n'ayant jamais utilisé de THS. Risque relatif ajusté sur l'âge, le délai depuis la ménopause, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, sur les antécédents familiaux de cancer du sein, l'indice de masse corporelle, la région et un indice de pauvreté.

Figure 3

Risques relatifs de cancer du sein invasif en fonction du type de progestatif et du schéma d'administration de l'association estro-progestative utilisée à l'inclusion, d'après la Million Women Study [2]

Utilisation d'une association estro-progestative	Durée d'utilisation < 5 ans		Durée d'utilisation ≥ 5 ans	
	Cas / Population	Risque relatif [IC 95 %]*	Cas / Population	Risque relatif [IC 95 %]*
Tous types d'association	679/59 011	1,70 [1,56-1,86]	1 212/80 585	2,21 [2,06-2,36]
Par type de progestatif				
Acétate de médroxyprogestérone	117/11 280	1,60 [1,33-1,93]	196/12 628	2,42 [2,10-2,80]
Noréthistérone	253/24 667	1,53 [1,35-1,75]	390/27 841	2,10 [1,89-2,34]
Norgestrel / levonorgestrel	290/20 952	1,97 [1,74-2,33]	608/38 494	2,23 [2,04-2,44]
Par schéma d'administration				
Séquentiel	403/33 124	1,77 [1,59-1,97]	778/52 518	2,12 [1,95-2,30]
Continu	243/23 708	1,57 [1,37-1,79]	388/25 286	2,40 [2,15-2,67]

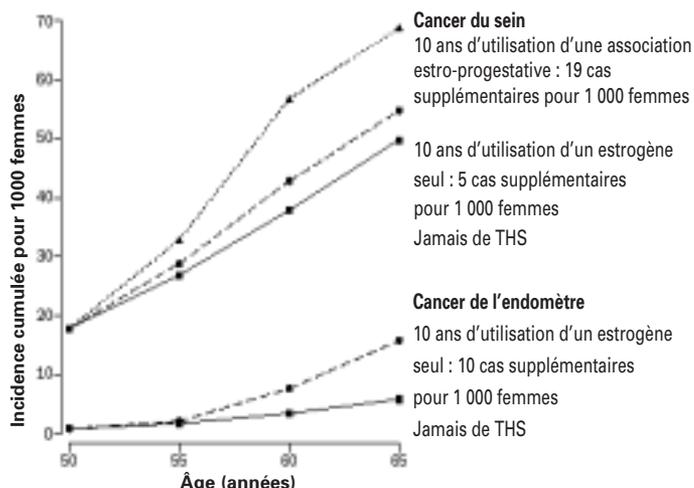
\* Catégorie de référence : femmes n'ayant jamais utilisé de THS. Risque relatif ajusté sur l'âge, le délai depuis la ménopause, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, sur les antécédents familiaux de cancer du sein, l'indice de masse corporelle, la région et un indice de pauvreté.

estrogénique, progestative et androgénique, est associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein qui semble être du même ordre que le risque associé aux œstrogènes seuls (figure 1).

Les auteurs estiment qu'un traitement estrogénique seul administré pendant 5 ans à 1 000 femmes de 50 ans suivies jusqu'à 65 ans induirait 1,5 cancers du sein de plus que chez 1 000 femmes non traitées, un traitement estro-progestatif administré pendant 5 ans conduisant à 6 cancers du sein supplémentaires. Dix années de traitement par estrogènes seuls ou associés à un progestatif entraîneraient, respectivement, 5 et 19 cas supplémentaires (figure 4).

Figure 4

**Estimation de l'incidence cumulée de cancer du sein et de cancer de l'endomètre pour 1 000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS et pour 1 000 femmes qui ont utilisé un THS pendant 10 années à partir de 50 ans, d'après la Million Women Study [2]**



L'essai contrôlé randomisé WHI démontre, de la façon la plus rigoureuse possible, qu'une association continue d'un estrogène conjugué équien et d'acétate de médroxyprogestérone augmente le risque de cancer du sein [1, 4]. Il restait à savoir si cette aug-

mentation de risque était extrapolable à d'autres types de THS. Les résultats de l'étude MWS montrent clairement que oui. Même si, à ce jour, l'impact des THS utilisant d'autres progestatifs, comme la progestérone micronisée ou la dydrogestérone, souvent utilisés en France, n'a toujours pas été évalué, il serait dangereux de continuer à prescrire très largement les THS. L'augmentation du risque de cancer du sein (et l'augmentation de risque de cancer de l'endomètre avec les estrogènes seuls) s'observe avec tous les types de THS étudiés jusqu'à présent. Ceci impose donc de prescrire ces traitements avec une extrême prudence. Mais il ne faut pas les remplacer par des traitements dont l'efficacité n'est pas prouvée ou dont les effets à long terme ne sont pas évalués, comme les phyto-estrogènes ou la DHEA.

#### RÉFÉRENCES

- [1] Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
- [2] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
- [3] Fournier A, Hill C, Clavel-Chapelon F. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *Bull Cancer* 2003; 90:821-31.
- [4] 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.

#### REMERCIEMENTS

Article publié avec l'aimable autorisation des auteurs et de la rédaction du Bulletin du cancer.

#### SOURCE

A. Fournier, F. Clavel-Chapelon, C. Hill. Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein : commentaires sur les résultats de la Million Women Study. *Bulletin du cancer* 2003; 90(10):924-6.

#### ERRATUM

Dans l'article intitulé Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002 (BEH n°4/2004 du 20 janvier 2004), nous vous signalons une inversion de légendes entre les sujets de nationalité française et étrangère dans la figure 1 page 13.

Pour un article corrigé, veuillez consulter la rubrique BEH sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter la mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) - Afssaps, décembre 2003 sur le site : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>