

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie
Ménopause



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Traitement hormonal de la ménopause et cancer du sein

A. GOMPEL
(Paris)

Résumé

L'utilisation du traitement de ménopause a considérablement diminué à la suite des publications des études américaines de la WHI (Women's Health Initiative). Bien que ces résultats aient été basés sur des populations aux facteurs de risque différents, utilisant des produits différents, l'importance médiatique qui a été donnée aux risques associés à ce traitement a convaincu d'une balance bénéfice-risque négative. Depuis, d'autres données ont été publiées permettant de rétablir en partie cette analyse. Parmi les risques qui demeurent, celui de cancer du sein est la première inquiétude des femmes et des médecins. Nous ferons le point de l'information actuelle sur cette question.

Mots clés : œstrogènes, progestérone, progestatifs, obésité, alcool, densité mammaire, mastodynies

Hôpital Port-Royal - Unité de gynécologie endocrinienne - Hôpitaux universitaires
Paris Centre - Université Paris Descartes - 53 avenue de l'Observatoire - 75014 Paris

Correspondance : anne.gompel@cch.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Ex-membre du *board* de l'IMS et de l'EMAS, membre du bureau du GEMVI.

INTRODUCTION

Le traitement hormonal de ménopause (THM) a connu de grands bouleversements dans ses indications depuis une dizaine d'années après les publications multiples des essais randomisés de la *Women Health Initiative*. Actuellement, la prescription de traitements hormonaux de la ménopause concerne moins de 15 % des femmes françaises. Les deux raisons pour lesquelles ces prescriptions ont drastiquement baissé sont d'une part l'absence de démonstration de la prévention cardiovasculaire, et d'autre part la peur d'augmentation du cancer du sein.

ÉTAT DES LIEUX

I. Les essais WHI

Les essais randomisés WHI avaient pour but de démontrer un éventuel effet sur la prévention cardiovasculaire à long terme du THM. Pour ce faire, l'étude était dessinée pour se poursuivre pendant 10 ans et les populations incluses étaient, à distance de la ménopause, très peu symptomatiques. Le but était en effet de pouvoir poursuivre le traitement éventuellement par placebo pendant une dizaine d'années. La moyenne de l'âge des patientes dans l'essai WHI combiné (œstrogènes conjugués équins (CEE) + acétate de médroxyprogestérone (MPA)) était de 63 ans et dans l'essai œstrogènes seuls chez les femmes hystérectomisées, elles étaient encore un peu plus âgées.

Le résultat sur le risque de cancer du sein a été une augmentation d'un risque relatif (RR) de 1,26 (1,02-1,59) dans l'essai combiné et une diminution significative du risque relatif de cancer du sein dans l'essai

œstrogènes seuls. La réévaluation des risques et bénéfiques au cours de la WHI a été publiée dans un article du JAMA à la fin de l'année 2013 [1]. Le nombre absolu de cancers du sein attribué au traitement dans la WHI était de 6 cas en plus chez les femmes de 50 à 59 ans pour 10 000 années/femmes et dans l'essai œstrogènes seuls d'une diminution de 5 cas de cancer du sein pour 10 000 années/femmes. De plus dans cette publication récente, il semble que le risque persiste quelques années après la fin du traitement.

II. Qu'en est-il des autres études ?

En ce qui concerne les traitements à la française, on dispose de plusieurs publications de l'équipe de Clavel-Chapelon qui a étudié la cohorte E3N constituée de plus de 90 000 femmes péri- ou post-ménopausiques adhérentes à la MGEN. Elle a montré qu'avec la progestérone micronisée ou la dydrogestérone, les risques seraient moindres ou absents au moins jusqu'à 5 ou 6 ans de traitement [2]. Un article récent de cette équipe a réévalué comme pour la double WHI le devenir des traitements et des risques/bénéfiques après l'arrêt du traitement et à la fin de ces traitements.

Trois mille six cent soixante-dix-huit cas de cancer du sein ont été identifiés entre 1992 et 2008 chez 78 353 femmes ménopausées [3] :

- avec une utilisation moyenne de 8,7 ans et depuis au moins 5 ans, les femmes en cours d'utilisation d'un traitement œstrogènes + progestérone ou dydrogestérone avaient un **RR = 1,31 (1,15-1,48)** comparé à une utilisation de même durée d'une combinaison œstrogènes et autres progestatifs, un **RR = 2,02 (1,81-2,26)** ;
- pour une utilisation de 5 ans ou moins, **RR = 1,13 (0,99-1,29)** pour estradiol + progestérone ou dydrogestérone comparé à **RR = 1,70 (1,50-1,91)** avec œstrogènes et les autres progestatifs [3] ;
- de plus, il y a un effet rémanent du risque pour les femmes qui l'ont utilisé 5 ans au moins entre 3 mois et 5 ans après l'arrêt et jusqu'à 10 ans pour les œstrogènes et autres progestatifs ; cet effet n'apparaît pas pour les œstrogènes + la progestérone ou la dydrogestérone ;
- en ce qui concerne les œstrogènes seuls, il n'y a pas d'augmentation significative : **RR = 1,17 (0,99-1,38)** toute utilisation confondue ; pour une utilisation de plus de 5 ans, en moyenne de 7,8 ans, les utilisatrices actuelles avaient un **RR = 1,22 (0,96-1,54)** ;
- rôle de l'indice de masse corporelle (IMC) : si les patientes sont stratifiées sur l'IMC, il apparaît un risque significatif des œstrogènes

seuls pour les utilisatrices en cours d'IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ RR = 1,33 (1,02-1,72) et pour celles qui l'ont utilisé depuis 5 à 10 ans pendant une utilisation prolongée RR = 1,81 (1,07-3,08). Chez les femmes d'IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 il n'y avait pas d'augmentation significative de risque avec les œstrogènes. De même avec l'estradiol et la progestérone, il n'y avait pas d'augmentation significative de risque chez les femmes en surcharge pondérale ou obèses alors que ce risque existe toujours avec œstrogènes et progestatifs de synthèse ;

- une étude cas-contrôles française a confirmé que l'emploi de progestérone ou de dydrogestérone au moins 5 ans n'augmentait pas les risques de cancer du sein [4] ;
- une étude randomisée danoise (DOBS) a examiné les risques associés à un THM (estradiol \pm acetate de norethistérone) pris 10 ans, et analyse à 10 et 16 ans des événements observés. Dans cette étude basée sur un indice composite de mortalité, insuffisance cardiaque et cancer du sein, il n'y avait pas de sur-risque significatif, et une baisse de cet indice chez les femmes traitées avant 50 ans [5].

III. Facteurs de risque sous THM

- Chez les femmes ménopausées avant 50 ans, en particulier après ovariectomie les patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée, le bénéfice est toujours positif sauf en cas d'antécédent de cancer hormonodépendant.
- La notion de risque en fonction de l'obésité apparaît dans plusieurs études et il semble que chez les femmes obèses il n'y ait pas de sur-risque rajouté à leurs risques inhérents à l'obésité associé au THM.
- Un autre facteur de risque de cancer du sein sous THM serait la densité mammaire. Deux études ont montré que les femmes qui ont une densité élevée ont plus de sur-risque associé à la prise d'un traitement hormonal de ménopause, que ce soit un traitement combiné ou un traitement œstrogénique seul [6, 7].
- L'existence de mastodynies peut être un symptôme prédictif d'augmentation de cancer du sein. Deux études épidémiologiques antérieures avaient montré que des mastodynies prolongées dans la vie étaient associées à une augmentation du risque relatif de cancer du sein. Dans l'étude WHI, il est rapporté que des mastodynies qui apparaissent au moment de l'introduction du traitement ou préexistantes sont associées à un sur-risque de cancer du sein [8]. Il a

également été montré que ces mastodynies étaient plus fréquentes si la densité mammaire était plus élevée [9]. Il est donc essentiel de prendre en compte ce symptôme lors du suivi des femmes traitées par traitement hormonal de ménopause. Si des mastodynies apparaissent, il est licite de diminuer la dose d'estradiol, de tenter de changer éventuellement de progestatif ou d'envisager un autre traitement comme la tibolone.

- La tibolone est effectivement un progestatif norstéroïde moins générateur de mastodynies et qui augmente moins la densité mammaire sous traitement que le traitement hormonal de ménopause. Il n'est pas exclu qu'il soit associé à un sur-risque de cancer du sein. Concernant ce risque, il existe deux études randomisées : l'étude *LIFT* qui a évalué l'efficacité de la tibolone dans une population de femmes ostéoporotiques, soit du fait d'une fracture, soit d'un T-score inférieur à moins de 5. Le traitement actif *versus* placebo a été prescrit pendant 3 ans [10]. Il n'y a pas eu de sur-risque de cancer du sein mais le nombre de cancers du sein était faible. Probablement la durée était insuffisante et, d'autre part, une faible densité minérale osseuse est associée à moins de risque de cancer du sein. Dans une étude en miroir, l'étude *LIBERATE* qui a étudié la possibilité de prescrire la tibolone à des femmes atteintes de cancer du sein *versus* placebo, il y a eu une augmentation de la récurrence de cancer du sein chez les femmes traitées par tibolone [11]. Enfin, dans l'étude *E3N* publiée récemment sur de petits effectifs, il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein sous tibolone, HR : 1,24 (0,91-1,69) sur 43 cas de cancer du sein pour les utilisatrices actuelles et 1,23 (0,84-1,79) sur 28 cas parmi les anciennes utilisatrices [3].
- L'existence d'antécédents familiaux ou de maladies bénignes du sein fait perdre le bénéfice des œstrogènes conjugués dans la double WHI.
- L'alcool est un petit facteur de risque mais pourrait interférer avec le THM en potentialisant l'effet des estrogènes.

IV. Sélection des patientes

Comment peut-on sélectionner les patientes pour diminuer le risque de cancer du sein sous traitement hormonal de ménopause ? Compte tenu des résultats français, il vaut mieux utiliser progestérone ou dydrogestérone qui sont associées à des risques inférieurs comparées aux progestatifs de synthèse. Prendre en compte les facteurs de risque avant la prescription du THM est recommandé. Il faut

néanmoins se rappeler que l'efficacité du THM reste très supérieure à celle de toutes les alternatives du traitement des signes climactériques.

Limiter l'absorption d'alcool, exercer une activité physique régulière et la plus intense possible, perdre du poids en cas de surcharge pondérale ou d'obésité, diminuent le risque de cancer du sein [12, 13].

CONCLUSION

L'utilisation d'estradiol et de progestérone ou dydrogestérone ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein au moins jusqu'à 5 ou 6 ans d'utilisation. À plus long terme, il semble exister un sur-risque minime qui ne persiste pas à l'arrêt, contrairement à ce qui se passe avec les progestatifs de synthèse. Les femmes minces ont un sur-risque plus important que les femmes obèses qui ont cependant un risque endogène déjà augmenté. Il faut prendre en compte la densité mammaire de base, les mastodynies apparues sous traitement.

La réévaluation récente des différents consensus des sociétés savantes considère que le traitement hormonal de ménopause peut être bénéfique chez les femmes entre 50 et 59 ans non seulement sur le plan fonctionnel mais aussi sur le plan cardiovasculaire [12]. Il est donc regrettable que les publications de la WHI, dont les produits, la population étudiée, l'âge et les facteurs de risque n'étaient pas extrapolables au traitement habituel de la ménopause aient fait considérablement interrompre l'utilisation du traitement hormonal de ménopause.

Bibliographie

- [1] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
- [2] Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009 Nov 1;27(31):5138-43.
- [3] Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145:535-543.
- [4] Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, Guénel P. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
- [5] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- [6] Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, Miglioretti DL. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010;28:3830-7.
- [7] Hou N, Hong S, Wang W, Olopade OI, Dignam JJ, Huo D. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1365-72.
- [8] Crandall KJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, McTiernan A, Anderson G, Hendrix SL *et al.* New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1684-1691.
- [9] Crandall CJ, Karlamangla A, Huang MH, Ursin G, Guan M, Greendale GA. Association of new-onset breast discomfort with an increase in mammographic density during hormone therapy. *Arch Intern Med* 2006;166:1578-1584.
- [10] Cummings SR1, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol- Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008 Aug 14;359(7):697-708.
- [11] Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol- Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.
- [12] De Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G, Sturdee DW; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-37.
- [13] Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, Lumsden MA, Mack WJ, Shapiro S, Baber RJ. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;27:1-17.