

Paris, le 2 septembre 2019

Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) et risque de cancer du sein :

Réponse du GEMVI (Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal) à l'article du Lancet du 29 août 2019 publié sous l'égide du *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, à laquelle s'associe le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français).

Il s'agit d'une méta-analyse¹ de 58 études d'observations rétrospectives et prospectives réalisées aux USA et en Europe qui avaient évalué l'association entre la prise d'un THM et le risque de cancer du sein. 108 647 cas de cancer du sein ont été colligés avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans. Parmi ces femmes, 51% avaient pris un THM avec une durée moyenne de THM de 10 ans pour celles en cours de traitement au diagnostic et de 7 ans lorsque le cancer était diagnostiqué après l'arrêt du THM. Les auteurs se sont plus particulièrement attachés à définir les relations entre le risque du cancer du sein et la durée du THM ainsi que le type de THM.

Les principaux résultats sont :

- Le THM est associé à une augmentation du risque de cancer du sein avec la durée de traitement et il perdure jusqu'à 10 ans après son arrêt. Pour les auteurs, en supposant que la relation soit causale, 5 ans de THM associant estrogènes + progestatifs augmenterait le risque de cancer du sein sur 20 ans de 6.3% dans la population non traitée à 8.3%, soit une augmentation du risque absolu de cancer du sein au bout de 20 ans, de 1 cas pour 50 femmes traitées à 50 ans pendant 5 ans (puis ne prenant plus le traitement pendant 15 ans);
- Le risque associé aux combinaisons estrogènes + progestatifs (E+P) est plus élevé que le risque associé aux estrogènes seuls (E), avec pour ce traitement, un risque à 20 ans qui passe de 6.3% à 6.8%, soit comme précédemment, un sur-risque absolu de 1 cas pour 200 femmes traitées à 50 ans pendant 5 ans;
- Il n'y a pas de différence entre les différents types d'estrogènes utilisés (estradiol ou estrogènes conjugués équins) comme avec les différents types de progestatifs associés aux estrogènes y compris avec la progestérone micronisée;
- L'augmentation du risque est retrouvée pour toutes les tranches d'âge de début du THM, y compris lorsque le traitement était débuté chez des femmes ménopausées avant 50 ans
- Le risque de cancer du sein est élevé chez les femmes ménopausées en surpoids et obèses ne prenant pas de traitement avec un risque comparable à celui d'une femme de poids normal qui prendrait un THM par estrogènes seuls. Aucun sur-risque associé au THM n'est retrouvé chez la femme obèse traitée et ces données tendent à montrer qu'il n'existerait pas d'effet additif de ces deux facteurs de risque.

Commentaires du GEMVI :

Il s'agit d'une volumineuse méta-analyse qui concerne un nombre très important de cas de cancers du sein. La méthodologie est compliquée du fait de données manquantes pour certaines variables (l'âge de la ménopause par exemple n'était disponible que dans 50% des cas !) et de nombreuses

imputations faites pour tenter de respecter la temporalité de l'exposition au THM lors du suivi. Au-delà des principaux résultats synthétisés par les auteurs dans l'article princeps du Lancet, le détail des analyses est fourni dans un appendice de 57 pages particulièrement complexe à lire et à comprendre pour les non spécialistes des statistiques utilisées.

Il est dans tous les cas important de rappeler que la plupart des résultats rapportés par cette méta-analyse ne sont pas nouveaux. Il existe une augmentation du risque de cancer du sein avec la durée du THM et le risque est plus élevé dans toutes les études avec les associations E+P qu'avec les E seuls. Il faut surtout souligner que la totalité des études retenues sont des études d'observation (et non randomisées contrairement à l'étude américaine WHI publiée en 2002) relativement anciennes et soumises à de nombreux biais.

En particulier pour les études Européennes prospectives retenues, près de 70% des cas provenaient de 2 études anglaises, la Million Women Study² publiée en 2004 (et à l'époque largement critiquée pour ses nombreux biais méthodologiques) et une étude d'observation des généralistes anglais jamais publiée. L'année médiane au diagnostic du cancer du sein date par ailleurs de 1999 pour les études américaines et de 2007 pour les études européennes avec des études, pour les plus anciennes, qui avaient été faites en 1981 ! La durée moyenne de THM au diagnostic du cancer du sein chez les femmes traitées est ainsi de 10 ans, la majorité des données concernant des femmes ayant eu un cancer avant la publication de l'étude WHI en 2002.

Elles concernent de fait des THM et notamment des progestatifs de synthèse que nous n'utilisons plus en France surtout depuis cette date, que sont l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de norethistérone et le (levo)norgestrel. Notons que même si les auteurs rapportent également une augmentation du risque de cancer du sein avec la progestérone micronisée (PG) ou la dydrogestérone (DG), cela ne concerne que très peu de cas, par exemple, 38 cas de cancers pour la PG (contre plus de 8000 cas pour les autres progestatifs)... L'étude française E3N^{3,4} qui avait montré l'absence de sur-risque associé à la PG ou la DG pour une durée moyenne de traitement de l'ordre de 5 ans n'a pas été incluse dans cette méta-analyse pour des raisons que nous ne connaissons pas. Seule l'étude Européenne EPIC⁵ a été prise en compte qui ne comporte qu'une petite partie de la cohorte E3N et avec des données sur le THM uniquement à l'inclusion.

Il est dit dans cet article que les facteurs de risque de cancer, antécédents familiaux, facteurs de la reproduction, consommation d'alcool avaient été pris en compte. On peut néanmoins douter que ces facteurs aient été vraiment disponibles pour toutes les études, en particulier pour les données non publiées. De plus, un facteur essentiel comme la densité mammaire élevée est absent ainsi que les antécédents éventuels de biopsie mammaire, tout ceci pouvant constituer des biais augmentant le risque, surtout à une période où la qualité du suivi mammographique était nettement moins bon qu'actuellement.

Le meilleur exemple étayant les biais méthodologiques de cette méta-analyse concerne l'augmentation du risque rapportée avec les estrogènes conjugués équins (ECE) donnés seuls, sans progestatifs alors que l'essai randomisé WHI avait montré au contraire, une diminution significative de ce risque chez les femmes traitées par ECE seuls. Les auteurs tentent d'expliquer cette différence par un âge plus élevé au début du traitement dans la cohorte WHI ou une augmentation de la densité mammographique qui n'aurait pas permis le diagnostic du cancer. Ces 2 arguments peuvent être rapidement battus en brèche puisque la diminution du risque de cancer du sein avec les ECE était également retrouvée chez les femmes en début de ménopause, dans la tranche d'âge 50-59 ans de

l'étude WHI. Le risque à 18 ans était également diminué tout comme la mortalité par cancer du sein, de 45% chez les femmes initialement traitées par ECE seuls^{6,7} et contrairement à la persistance d'un risque de cancer du sein majoré à distance de l'arrêt du traitement rapporté par la méta-analyse du Lancet. Par ailleurs, les estrogènes seuls n'augmentent pas la densité mammographique contrairement aux associations E+P !

Trois points sont plus particulièrement à souligner (avec les limites de tous les biais liés à la méthodologie des études d'observations retenues dans cet article) :

- L'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes en surpoids ou obèses ne prenant pas de traitement est pratiquement le même que celle d'une femme non obèse prenant un traitement estrogénique seul après la ménopause. Le risque de cancer du sein à 20 ans est de 7.4% chez une femme de poids normal prenant un traitement par E seuls alors qu'il est de 6.3% et de 7.2% respectivement pour une femme en surpoids ou obèse ne prenant pas de THM. De fait, le sur-risque de cancer du sein associé au THM chez les femmes obèses est négligeable.

- L'augmentation du risque de cancer du sein est trouvée pour toutes les tranches d'âge, dès 40 ans. Ce résultat est soumis à un biais important lié au fait que les auteurs ont comparé, dans ces tranches d'âge, le risque de cancer du sein des femmes ménopausées précocement prenant un THM au risque de femmes ménopausées au même âge mais ne prenant pas le THM.

Or, il est bien connu que le risque de cancer du sein diminue avec un âge précoce de la ménopause. Les femmes ménopausées entre 40 et 45 ans, voit leur risque de cancer du sein diminuer d'environ 30% par rapport aux femmes toujours réglées. Le traitement hormonal pour ces femmes jeunes ne fait donc que restaurer leur risque si elles avaient encore leurs règles. Il aurait fallu comparer le risque de ces femmes jeunes ménopausées et prenant un traitement réellement substitutif (THS) à celui de femmes de même âge mais encore réglées, ce qui n'a pas été fait ! Et il est important de prendre en compte chez ces même femmes ménopausées jeunes et plus particulièrement avant 45 ans, l'augmentation importante du risque cardio-vasculaire, cognitif, d'ostéoporose et plus largement la mortalité globale qui est retrouvée dans toutes les études. Un THS doit donc rester recommandé chez ces femmes jeunes au moins jusqu'à l'âge de la ménopause physiologique normale (aux alentours de 51 ans) pour diminuer la totalité de ces risques de santé et comme cela est préconisé par toutes les sociétés savantes, comme les agences de santé.

- Les auteurs basent leur calcul de risque absolu (ou de nombre de cas en excès potentiellement imputable au THM) en supposant une association causale ce qui est fortement discuté. Un des points majeurs pour souligner cette non-causalité potentielle est l'absence d'effet dose de l'estrogénothérapie (comme montré dans le tableau S9 de l'appendice) puisque au contraire pour les ECE, ce sont les fortes doses qui sont associés à un risque plus faible ! Ainsi, un effet de promotion est plus largement admis dans la communauté scientifique.

Au total, on ne peut que regretter que cet article, dont les résultats sont largement critiquables, ne s'attache (une nouvelle fois) à évaluer l'impact du THM qu'au travers de la lorgnette du cancer du sein.

Ce risque est connu et il n'est pas question ici de le négliger ; l'ensemble des gynécologues comme des médecins qui prescrivent le THM y est très attentif. Mais ce type d'article épidémiologique tend à occulter l'ensemble des bénéfices reconnus du THM pour corriger les symptômes du climatère, améliorer la qualité de vie des femmes qui sont impactées par la carence estrogénique de la ménopause tout comme la diminution des risques d'ostéoporose, des maladies cardio-vasculaires, comme de la mortalité globale telle qu'elle a été rapportée à la fois par l'étude WHI comme par toutes les études d'observation. Plus particulièrement depuis la publication de l'étude WHI, les médecins français sont attachés à cette vision holistique de la santé des femmes qui va à l'encontre de la vision de beaucoup d'épidémiologistes qui ne s'intéressent qu'à l'étude d'un risque donné (plus souvent du reste que d'un effet bénéfique...) sans prendre en compte la balance bénéfices/risques globale du THM.

On peut du reste s'interroger sur l'intérêt réel de publier une xème analyse des relations entre cancer du sein et THM à partir d'études vieilles de plus de 20 ans et surtout concernant des traitements que nous n'utilisons plus depuis pratiquement 15 ans. L'utilisation préférentielle en France, de l'estradiol cutané et associé à la progestérone micronisée ou à la dihydrogestérone n'a pas ainsi été associée à un sur-risque de cancer du sein dans les études d'observation françaises pour des durées de traitement de l'ordre de 5 à 7 ans. Il faut également rappeler que moins de 10% des femmes françaises prennent actuellement un THM et pourtant, et contrairement aux données épidémiologiques initialement rapportées dans les années post-WHI, le risque de cancer du sein ne cesse d'augmenter en France⁸ comme dans tous les pays européens^{9,10} et ceci malgré une moindre utilisation de ce traitement. A ce titre, l'obésité et la consommation d'alcool, voire le tabagisme sont autant de facteurs de risque de cancer du sein dont le poids est comparable, voire plus élevé que celui d'un THM prescrit à bon escient. Et dans le même temps, il faut noter que l'incidence des fractures ostéoporotiques ne fait que progresser tout comme celle des maladies cardio-vasculaires chez la femme après la ménopause et même si la baisse des THMs n'en n'est pas le seul facteur explicatif. Mais ceci est une autre histoire qui intéresse peu nos épidémiologistes...

Références :

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Published online Lancet 29 août 2019
2. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 9:419-27.
3. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. Breast Cancer Res Treat 2014; 145:535-43
4. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107:103-11
5. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2011; 128:144-156



6. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, 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; 310:1353-68
7. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2017; 318:927-38
8. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
9. Zahl PH, Mæhlen J. Bias in observational studies of the association between menopausal hormone therapy and breast cancer. PLOS One 2015; 10(5): e0124076. doi:10.1371
10. Antoine C, Ameye L, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in relation to breast cancer incidence in 11 European countries. Maturitas 2016; 84:81–88

Communication et relations presse :



Marie Hélène Coste
costemh@gmail.com/
Mobile : 06 20 89 49 03