

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 127/11

**TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE
ET CANCER DU SEIN :
REVUE DE LA LITTERATURE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151848 1

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2006

PAR

Valérie Noël

Née le 27 novembre 1977 à Paris, 15ème arrondissement (75)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur AUBARD Y.....Président

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU N.....Juge

Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT M.P.....Juge

Monsieur le Professeur BUCHON D.....Juge

Monsieur le Docteur MASSRI K.....Directeur de thèse

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSEESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLO Y Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie – Chirurgie Digestive
Biologie Cellulaire
Hématologie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Biophysique et Médecine Nucléaire
Laboratoire Cytologie et Histologie
Biologie Cellulaire
Thérapeutique
Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

A notre président de thèse,

A Monsieur le Professeur AUBARD,
Professeur des universités au C.H.R.U. De LIMOGES
Gynécologie-obstétrique
Chirurgien des hôpitaux
Chef de service

Veillez croire en mon respect
pour votre travail
et vos enseignements,
et veuillez accepter tous mes remerciements
pour l'honneur que vous m'accordez
en présidant ce jury.

A nos juges,

A Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU,
Professeur des universités au C.H.R.U. De LIMOGES

Oncologie
Praticien hospitalier
Chef de service

Pour vos enseignements,
votre accueil dans votre service au début de mon résidanat
et votre présence au sein de ce jury,
Veuillez accepter
mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT
Professeur des universités au C.H.R.U. De LIMOGES
Endocrinologie-Diabétologie
Maladies métaboliques
Médecine de la reproduction
Praticien hospitalier

Pour vos enseignements,
votre gentillesse
et votre présence au sein de ce jury,
Veuillez trouver ici
l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BUCHON
Professeur au C.H.R.U. De LIMOGES
Médecine générale

Pour vos enseignements
et votre présence au sein de ce jury,
Veuillez accepter
ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

A Monsieur le Docteur MASSRI
Chef de service de gynécologie-obstétrique
Praticien hospitalier
Centre Hospitalier de GUERET

Pour votre disponibilité,
votre gentillesse et les précieux conseils que vous m'avez dispensé
lors ce travail parfois chaotique,
pour m'avoir accueilli dans votre service
et donner le goût de la gynécologie,
Veuillez recevoir
mes remerciements les plus sincères.

A Jérôme,
pour son aide en informatique et son soutien.

A ma mère,
pour ses conseils et sa confiance.

A mon frère,
pour ses encouragements.

A mes amies de médecine,
pour leur compréhension,
on est toutes dans le même galère !

A Bertrand,
pour la numérotation des pages,
merci beaucoup.

A tous mes amis,
pour leur soutien.

Et à ma famille.

ABREVIATIONS

- AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé
- AFEM : Association Française pour l'étude de la ménopause
- ANAES : Agence Nationale d'Acréditation et d'Evaluation en santé
- DHD : Dihydrogestérone
- DHEA : Dihydro-épi-androstènedione
- Dieno : Dienogest
- E2 : Estradiol
- ECE : Estrogènes Conjugués Equins
- EGF : Epithelial Growth Factor
- FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
- LH : Hormone Lutéinisante
- LH-RH : Hormone de libération de FSH et LH
- MPA : Acétate de Médroxyprogestérone
- MWS : Million Women's Study
- NETA : Acétate de Noréthindrone
- OR : Odd Ratio
- RE, RP : Récepteurs aux Estrogènes, à la Progestérone
- RR : Risque Relatif
- SDHEA : Sulfate de Dihydro-épi-androstènedione
- THM : Traitement Hormonal de la Ménopause
- THS : Traitement Hormonal Substitutif
- WHI : Women's Health Initiative

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1.GENERALITES

1.1. Rappels sur la ménopause

1.1.1. Définitions

1.1.2. Age de survène de la ménopause

1.1.3. Les modifications hormonales de la ménopause

1.1.3.1. La péri ménopause

1.1.3.2. La post ménopause

1.1.4. Les conséquences cliniques de ces modifications hormonales

1.2. Les différents traitements hormonaux substitutifs

1.2.1. Les estrogènes

1.2.2. Les progestatifs

1.2.3. Les différents schémas thérapeutiques

1.2.4. Les associations estroprogestatives fixes

1.3. Historique

1.3.1. L'essor du traitement hormonal substitutif

1.3.2. La remise en cause du traitement hormonal substitutif

1.3.3. Evaluation et critiques de ces dernières études

2.Traitement hormonal substitutif et risque de cancer du sein dans la littérature

2.1. Dans quelle mesure le type de traitement, le schéma thérapeutique ou la durée du traitement favorisent ils le risque ?

2.1.1. Effets des estrogènes

2.1.2. Effets des progestatifs et des associations estroprogestatives

2.1.2.1. Action de la progésterone sur la croissance mammaire physiologique

2.1.2.2. Effets des progestatifs et des traitements estroprogestatifs sur le tissu mammaire en post ménopause

2.1.3. Effets des traitements séquentiels ou continus et des différentes voies d'administration

2.1.3.1. Les différents modes de traitement

2.1.3.2. Les différentes voies d'administration

2.1.4. Effets de la durée de traitement

2.2. Les cancers du sein sous THS ont-ils un meilleur pronostic ?

2.3. Effets des THS sur l'incidence des différents types histologiques de cancer du sein

2.4. Effets des THS sur la densité mammaire et la fiabilité des mammographies

3. Le THS à l'heure actuelle

3.1. Qui traiter et comment ?

3.1.1. Les recommandations de l'AFSSAPS et de l'ANAES

3.1.2. Avis de différents spécialistes

3.1.3. Comment prescrire un traitement hormonal substitutif de la ménopause aujourd'hui ?

3.2. Les alternatives au THS

3.2.1. Les traitements non-hormonaux des bouffées de chaleur

3.2.2. La tibolone

3.2.3. Les SERMs

3.2.4. Les phytoestrogènes et autres médecines douces

3.3. Le suivi des patients sous THS doit-il changer ?

3.3.1. Le dépistage mammographique standard est-il suffisant pour les patientes sous THS ?

3.3.2. Le dosage de l'estradiol libre

3.4. Evolutions de la prescription du THS

3.4.1. Les ultra-faibles doses de THS

3.4.2. Les voies d'administration cutanées

3.5. Place du THS parmi les autres facteurs de risque du cancer du sein

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Si étymologiquement le terme « ménopause » signifie arrêt des règles, ce signe ne constitue en fait qu'une des multiples facettes de la ménopause qui entraîne de nombreuses perturbations fonctionnelles et physiques à plus ou moins long terme et soulève d'autres problèmes non-médicaux, en particulier socio-culturels.

Chaque femme vit sa ménopause de façon différente en fonction de ses symptômes, de son état d'esprit et de son environnement.

L'Organisation Mondiale de la Santé propose comme définition de l'état de bonne santé, un état de « complet bien-être physique, moral et social ». La ménopause pouvant affecter ces trois aspects du bien-être, peut être considérée comme une altération de la santé.

Aujourd'hui dix millions de femmes, soit un tiers des femmes françaises sont ménopausées. En 2050 elles représenteront la moitié des femmes en France.

Ces femmes qui arrivent à la ménopause autour de 50 ans ont une espérance de vie de 33 ans. Elles font partie d'une génération qui a vécu de nombreux changements socio-culturels. Par rapport à leurs aînées, elles travaillent plus souvent, elles ont appris à maîtriser leur sexualité et sont plus indépendantes. Dans ces conditions elles n'acceptent plus d'être importunées ou handicapées par les troubles climatiques, elles souhaitent rester en forme et continuer leurs activités professionnelles et familiales.

Informées, elles demandent au médecin un traitement adapté. Le traitement hormonal substitutif (THS) est le meilleur traitement des symptômes de la carence estrogénique. De plus il protège les femmes de l'ostéoporose et pris précocément des maladies cardio-vasculaires. Il a d'ailleurs été largement prescrit à partir des années 70 et plébiscité par les patientes.

Ce traitement presque miraculeux a pourtant été subitement remis en cause par plusieurs études anglo-saxonnes au début des années 2000. Les publications de l'essai randomisé Women Health Initiative et de l'étude Million Women Study ont été largement médiatisées : le THS non-seulement ne protégerait pas des maladies cardio-vasculaires mais augmenterait de façon importante le risque de cancer du sein surtout

en cas de traitement par associations estro-progestatives.

Alarmées par ces informations, nombreuses sont les patientes et les médecins qui ont arrêté le traitement. En effet le cancer du sein est le premier cancer chez les femmes en terme d'incidence et de mortalité. En France il y a 35000 nouveaux cas par an dont deux tiers chez les femmes ménopausées. Le risque de cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans est de 7,1%. Ceci explique l'anxiété des patientes face à cette maladie.

Cette thèse est une revue non exhaustive de la bibliographie traitant du cancer du sein et du traitement hormonal substitutif de la ménopause. Nous avons réuni de nombreux articles afin d'évaluer si la peur créée par la médiatisation des études dont nous venons de parler est fondée.

Dans un premier temps, après quelques généralités sur la ménopause et son traitement, nous aborderons l'histoire du THS : de l'engouement qu'il a suscité aux réserves émises par le monde médical et les pouvoirs publics. Nous analyserons alors les études qui ont fait polémique.

Dans une deuxième partie, à partir des données de la littérature nous essaierons de déterminer l'influence des différents types de traitements hormonaux (estrogénothérapie seule, associations estro-progestatives continues ou séquentielles) sur le risque et les caractéristiques du cancer du sein, ainsi que sur la densité mammaire et la mammographie.

La troisième partie sera plus pratique. Après avoir analysé les recommandations de l'AFSSAPS et de l'ANAES, nous définirons les indications du THS dans le cadre de la prise en charge globale des symptômes et des facteurs de risque de chaque patiente et détaillerons les alternatives non-hormonales à ce traitement. Nous aborderons ensuite le suivi des patientes ménopausées et l'évolution du THS dans le futur (ultra-faibles doses, voies d'administration cutanée). Finalement nous évaluerons la place du traitement hormonal substitutif de la ménopause parmi les multiples facteurs de risque de cancer du sein.

Nous pourrions peut-être ainsi réhabiliter le THS !

1. GENERALITES.

1.1. Rappels sur la Ménopause.

1.1.1. Définitions.

Étymologiquement, le terme ménopause vient du grec mênos, mois et pausis, cessation. La ménopause est donc définie comme l'arrêt complet des menstruations, résultant du déficit d'activité des ovaires.

La date de la ménopause est difficile à déterminer car l'arrêt des règles est rarement brutal. Elle débute après une période plus ou moins longue d'irrégularités menstruelles, appelée précédemment préménopause. Son diagnostic est rétrospectif, ainsi en pratique on estime que le diagnostic de ménopause peut être posé chez une femme de plus de 45 ans après une année d'aménorrhée spontanée.

La périménopause, selon l'OMS englobe la période précédant la ménopause, pendant laquelle apparaissent les signes endocrinologiques, biologiques et cliniques, annonçant l'approche de la ménopause et, au moins l'année qui suit les dernières règles.

La postménopause est définie comme la période qui suit la périménopause et se poursuit jusqu'à la fin de l'existence.

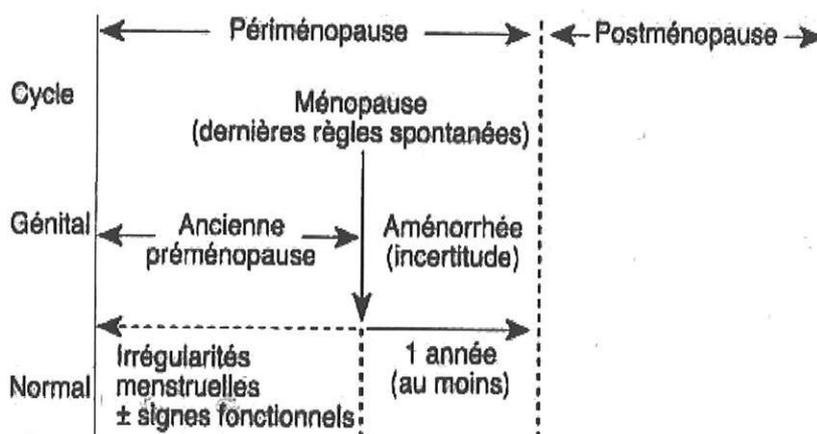


Fig. 1 . Phases d'installation de la ménopause : définitions.

La ménopause peut être de deux types :

-naturelle spontanée

-artificielle, souvent chirurgicale et plus rarement par radiothérapie ou chimiothérapie.

Il existe également des états ménopausiques transitoires induits par une chimiothérapie ou un traitement par des analogues du LH-RH.

1.1.2. Age de survenue de la ménopause.

L'âge de la ménopause reste constant aux alentours de 51 ans dans les pays occidentaux. Déjà plusieurs auteurs de l'antiquité et du moyen-âge avaient défini l'âge moyen de la ménopause autour de 50 ans, confirmé par des études plus récentes.

Tableau 1 *Âge de la ménopause cité par des auteurs de l'Antiquité et du Moyen-Âge.*

Auteur	Siècle	Âge de la ménopause
Soranus	I ^{er}	40-50
Oribasius	IV ^e	50
Paulus ægineta	VII ^e	50
Hildegard	XII ^e	50
Jean de Gaddesden	XIV ^e	50
Ortloff le Bavaois	XV ^e	40-50

Tableau 2 Estimation de l'âge de la ménopause.

Auteur	Pays	Nombre de cas	Âge moyen de la ménopause
Mac Mahon [8] 1966	USA	1 315	49,8
Jaszmann [4] 1965-67	Pays-Bas	3 548	51,4
Burch [2] 1967	Nouvelle Zélande	485	50,7
Goodman [3] 1978	Hawaï caucasiennes		49,88
Bengtsson [1] 1979	Suède	1 462	femmes nées en 1908 : 49 ans 7 mois femmes nées en 1918 : 50 ans 5 mois
Mac Kinlay [6] 1981	Angleterre	736	50,78
Lindquist cité par Okonofua [9] 1981	Suède		50
Hammar [5] 1984	Suède	1 118	51

En fait cet âge moyen représente une grande disparité, 90% des femmes étant ménopausées entre 45 et 50 ans (cf. Fig.2 [119]). Avant 40 ans on parle de ménopause précoce et après 55 ans de ménopause tardive.

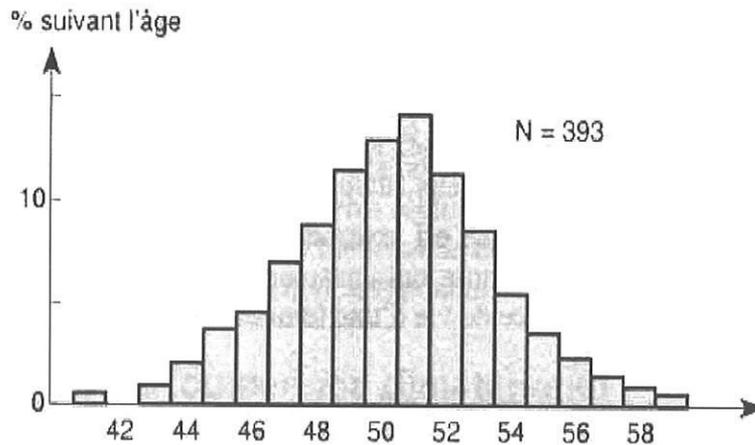


Fig. 2 Distribution de l'âge de la ménopause suivant la fréquence

La distribution non-gaussienne de l'âge de la ménopause montre une hétérogénéité des causes, à la fois génétiques et environnementales.

De nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés (âge de la puberté, taille, poids, parité, contraception) mais seul le tabac a montré qu'il pouvait abaisser cet âge. Dans l'étude de la Massachusetts Women's Health Study portant sur 8050 femmes de 45 à 50 ans l'âge moyen est de 51,3 ans avec une différence de 1,8 année entre fumeuses et non-fumeuses (52 ans pour les non-fumeuses et 50,2 ans pour les fumeuses)[3].

Quant à l'origine génétique plusieurs arguments sont en faveur. Tout d'abord l'âge est constant à travers les générations. Il existe également une bonne corrélation entre la survenue de la ménopause chez une mère et sa fille. Plusieurs études chez des jumelles ont montré, par un modèle mathématique une origine génétique à 63% et environnementale à 37%. D'autres études évoquent un polymorphisme génétique. Des anomalies du chromosome X comme dans le syndrome de Turner ou de l'X fragile peuvent entraîner des ménopauses précoces. De même dans le syndrome APECED associé à des mutation du gène AIRE, situé sur le chromosome 21, une combinaison variable de maladies auto-immunes peut atteindre l'ovaire et induire une ménopause précoce chez environ 60% des femmes atteintes. D'autres études sont nécessaires pour définir les gènes en causes [4].

1.1.3. Les modifications hormonales de la ménopause [1,2,5].

Le vieillissement ovarien commence dès la vie fœtale puisque le nombre de follicules primordiaux est fixe et s'épuise progressivement sans possibilité de régénération.

1.1.3.1. La périménopause.

En périménopause les anomalies de fonctionnement des ovaires vont entraîner des irrégularités du cycle. Ils ont d'abord tendance à se raccourcir aux dépens de la phase folliculaire alors que l'ovulation est maintenue avec une phase lutéale normale et une sécrétion correcte de progestérone.

Ensuite, les taux plasmatiques d'estrogènes baissent en milieu de cycle et au cours de la phase lutéale, ce qui traduit une diminution de la capacité sécrétoire du follicule et du corps jaune.

Parallèlement le taux de FSH s'élève progressivement tout au long du cycle alors que le taux de LH est peu modifié. Ceci peut s'expliquer par la diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire au rétrocontrôle négatif des estrogènes sur FSH et LH, mais aussi à cause de la baisse du taux d'inhibine, protéine produite par les cellules de la granulosa, qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la production hypophysaire de FSH.

Plus tard, les cycles vont s'allonger avec augmentation des taux de FSH mais aussi de LH pouvant atteindre des valeurs de ménopause confirmée alors qu'il persiste des signes de croissance voire de maturation folliculaire.

Les taux encore importants d'estradiol associés à une sécrétion faible de progestérone vont réaliser en période lutéale un tableau de corps jaune inadéquat : l'augmentation du taux d'estradiol jusqu'au pic pré-ovulatoire ne peut provoquer le pic de LH et ainsi l'ovulation. Les ovulations s'espacent avant de disparaître tout à fait, les cycles étant devenus alutéaux.

La diminution de la sécrétion de progestérone associée à des taux corrects voire augmentés d'estradiol produisent une hyperestrogénie relative provoquant la symptomatologie gênante de cette période.

Ensuite, à cause de la défaillance ovarienne les périodes d'hypoestrogénie sont de plus en plus fréquentes provoquant des spanioménorrhées et les symptômes de la carence estrogénique. Après un an d'aménorrhée complète on considère que la ménopause a eu lieu.

1.1.3.2. La postménopause.

En postménopause, les gonadotrophines FSH et LH sont augmentées. Cette hypersécétion est le résultat d'une sécrétion augmentée de LH-RH et d'une diminution du rétrocontrôle ovarien par la baisse du taux d'estradiol et d'inhibine.

Le taux d'estrogène est effondré et l'estrone est l'estrogène dominant. L'origine ovarienne des estrogènes est faible, la plupart provient de la transformation périphérique (tissu adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, en particulier l'androstènedione.

Le taux de progestérone est faible, d'origine exclusivement surrénalienne.

Avant la ménopause, les androgènes circulants chez la femme sont la DHEA, la SDHEA, l'androstènedione et la testostérone. La DHEA et la SDHEA sont principalement d'origine surrénalienne (90%). L'androstènedione et la testostérone sont produites pour moitié par les surrénales et les ovaires. Au cours de la vie les taux de SDHEA diminuent de 2% par an à partir de 30 ans. Cette diminution est progressive et ne s'accélère pas à la ménopause. La production de testostérone par l'ovaire après la ménopause est actuellement discutée. Une étude récente a montré des taux d'androgènes très bas chez des femmes en insuffisance surrénalienne [6]. La diminution de production de testostérone et d'androstènedione est progressive et semble davantage liée à l'âge qu'à la survenue de la ménopause. Les taux d'androgènes sont moins abaissés que ceux d'estrogènes, ce qui produit une hyperandrogénie relative [7,8].

1.1.4. Les conséquences cliniques de ces modifications hormonales.

La périménopause évolue schématiquement en deux phases:

- la première phase est caractérisée par une insuffisance luteale et une hyperestrogénie relative ou absolue à cause de l'augmentation des cycles dysovulatoires et anovulatoires

- la seconde phase est caractérisée par la défaillance ovarienne et l'apparition de périodes de plus en plus longues d'hypoestrogénie.

L'insuffisance lutéale agit immédiatement sur les cycles menstruels qui deviennent irréguliers accompagnés de meno-métrorragies. Les troubles prémenstruels sont exacerbés. Les manifestations congestives sont fréquentes (seins tendus, augmentés de volume et douloureux ; pesanteur pelvienne, météorisme ; oedèmes des extrémités) ; ainsi que les troubles digestifs, l'insuffisance veineuse, l'acné et l'hyperséborrhée; les douleurs articulaires et musculaires et les bouffées vasomotrices. Des signes psychologiques sont également présents à type de modification d'humeur (agressivité, irritabilité ou à l'inverse des tendances dépressives) ou de labilité émotionnelle.

La carence estrogénique est responsable d'effets à court, à moyen et à long termes.

- A court terme il s'agit du syndrome climatérique qui regroupe les bouffées de chaleur et des effets sur le système nerveux central.

Les bouffées de chaleur concernent 68 à 93% des femmes. Elles commencent durant la périménopause et se terminent en général 2 à 3 ans après le début de la ménopause, mais peuvent être beaucoup plus prolongées. Leur physiopathologie est inconnue.

Les effets sur le système nerveux central sont marqués par l'asthénie associée souvent à des troubles du sommeil. Environ 10% des femmes auraient un syndrome dépressif au moment de l'apparition de la carence estrogénique et la fréquence des migraines peut se majorer durant cette période chez des patientes déjà migraineuses.

- Les effets à moyen terme concernent la peau et les muqueuses, et la vessie.

L'hypoestrogénie est responsable de sécheresse cutanée, due à une perte importante de collagène et à une raréfaction des fibres élastiques. Une modification de l'épithélium vaginal par perte de collagène et d'adipocytes conduit à une sécheresse et une atrophie vaginales qui peuvent être responsable de dyspareunies et d'une baisse de la libido.

La carence estrogénique semble potentialiser les troubles urinaires comme l'incontinence urinaire d'effort par défaut d'activation des récepteurs estrogéniques dans la zone du sphincter ou les cystites à urine claire.

Il existe également une prise de poids qui n'est pas significativement liée aux modifications hormonales et un changement de la répartition des graisses : la graisse sous-cutanée diminue et la graisse abdominale augmente.

- Les effets à long terme regroupent l'ostéoporose, l'augmentation des accidents cardio-vasculaires et les conséquences métaboliques.

Avec l'âge il existe une perte osseuse liée à la fois à un déficit de formation par diminution de l'activité ostéoblastique, et à une augmentation de l'activité ostéoclastique. L'hypoestrogénie est responsable d'une accélération de cette perte osseuse, ce qui explique que l'incidence de l'ostéoporose est plus importante chez les femmes.

Après la ménopause, les accidents cardio-vasculaires représentent la première cause de morbi-mortalité chez les femmes. L'étude Framingham a comparé l'incidence des affections coronariennes chez les femmes ménopausées et non-ménopausées du même âge et a conclu à un risque relatif de 2,7 chez les femmes ménopausées. Le taux des accidents vasculaires cérébraux augmente également rapidement avec l'âge [9].

Des modifications du métabolisme lipidique sont observées après la ménopause : augmentation des triglycérides, des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), du cholestérol total, du HDL et surtout du LDL et de l'apolipoprotéine B20.

La ménopause peut donc altérer le bien-être et la vie quotidienne et sociale des femmes. On comprend ainsi l'intérêt d'un traitement améliorant les symptômes climatiques et pouvant avoir un effet préventif sur l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires.

1.2. Les différents traitements hormonaux substitutifs.

Le but du traitement substitutif est de pallier la carence estrogénique. N'importe quel estrogène peut contrôler les troubles du climatère et prévenir l'ostéoporose. On utilise en association de la progestérone afin d'éviter les risque de cancer de l'endomètre.

1.2.1. Les estrogènes.

Les estrogènes regroupent différentes molécules :

- le 17beta-estradiol est le principal estrogène sécrété par l'ovaire et est disponible en thérapeutique. Il est très utilisé en France et en Europe.
- l'éthinylestradiol est un estrogène de synthèse, plutôt à éviter de ce fait.
- l'estriol n'a pas d'effet protecteur sur l'os mais est utilisé pour son trophisme vaginale surtout par voie cutanée.
- les estrogènes conjugués équins sont les plus utilisés aux Etats-Unis.

Tableau 3-Estrogènes: principaux produits disponibles.

17beta-estradiol	<p>PROGYNOVA*Cp ESTROFEM*Cp PROVAMES*Cp OROMONE*Cp ESTRADERM TTS* D.transdermique MENOEST* D.transdermique OESCLIM* D.transdermique DERMESTRIL* D.transdermique SYSTEM* D.transdermique CLIMARA* D.transdermique FEMSEPT* D.transdermique THAÏS* D.transdermique OESTRODOSE* gel(cutané) OESTROGEL* gel(cutané) ESTREVA* gel(cutané) DÉLIDOSE* gel(cutané) AERODIOL*, voie nasale</p>
Estrogènes conjugués équins	PRÉMARIN* Cp
Ethinylestradiol	ETHINYL ESTRADIOL* Cp
Estriol	<p>PHYSIOGINE* Cp,Ovules,Crème vaginale</p>
Promestriène	<p>COLPOTROPHINE* Capsule vaginale, Crème vaginale</p>

1.2.2. Les progestatifs.

Pour le traitement des effets de la ménopause on utilise généralement en association aux estrogènes, soit de la progestérone naturelle, soit son isomère la dydrogestérone, soit des dérivés de l'hydroxyprogestérone(groupe prégnane), soit des dérivés de la 19 norprogestérone(groupe norprégnane).

Tableau 4-Progestatifs : principaux produits disponibles.

Progestérone naturelle	UTROGESTAN*Cp MENAELLE*Cp
Isomère de la progestérone: Dydrogestérone	DUPHASTON*Cp
Dérivés Prégnanes	LUTERAN*Cp COLPRONE*Cp GESTORAL*Cp
Dérivés Norprégnanes	SURGESTONE*Cp LUTENYL*Cp LUTIONEX*Cp(plus utilisé)

1.2.3. Les différents schémas thérapeutiques.

Les protocoles séquentiels avec «règles» sont les plus employés. Ils associent un estrogène et un progestatif sur une période de 21 jours. Le progestatif est prescrit au moins 10 jours, le plus souvent les 12 derniers jours de ce cycle.

On peut également prescrire les estrogènes en continu et le progestatif les 15 derniers jours du mois. Il existe alors habituellement aussi des saignements de privation à la fin de la séquence progestative. Ces protocoles estrogéniques continus

peuvent être intéressants chez les migraineuses ou en cas de réapparition des troubles vasomoteurs pendant la fenêtre thérapeutique.

Les protocoles continus associent un estrogène et un progestatif tous les jours sans arrêt. Ce schéma ne provoque pas d'hémorragie de privation normalement, mais il peut exister des métrorragies conduisant souvent à l'arrêt de ce traitement.

Un autre protocole avec «règles» espacées est également possible : on prescrit alors un estrogène tous les mois et un progestatif au moins 10 jours tous les trois mois.

1.2.4. Les associations estroprogestatives fixes.

Il existe des associations estroprogestatives destinées au traitement hormonal substitutif de la ménopause comportant de l'estradiol (et non de l'éthinylestradiol comme les contraceptifs) et un progestatif qui peut être la cyprotérone, la médroxyprogestérone, la noréthistérone ou la dydrogestérone.

Les associations destinées à un traitement discontinu, avec arrêt de 7 jours, sont présentées sous forme de plaquettes de 21 comprimés. Pendant la semaine d'interruption de la prise survient une hémorragie dite de privation qui est absente en cas d'administration continue.

Tableau 5-Associations estroprogestatives discontinues.

Estradiol 2 mg (21 jours)	Cyprotérone 1 mg (10 jours)	CLIMÈNE* Cp, 21 comprimés
Estradiol 2 mg (21 jours)	Médroxyprogestérone 10 mg (10 jours)	DIVINA* Cp, 21 comprimés
Estradiol 2 puis 1 mg (21 jours)	Noréthistérone 1 mg (10 jours)	TRISEQUENS*

Celles qui sont destinées à un traitement continu, sans arrêt, sont en plaquettes de 28 comprimés. L'estradiol est l'estrogène et le progestatif soit la noréthistérone, la dydrogestérone, la médroxygestérone, le diénogest, le gestodène ou la drospirénone.

Tableau 6-Associations estroprogestatives continues.

Estradiol 2 mg	Noréthistérone 1 mg	KLIOGEST*
Estradiol 1 mg	Noréthistérone 0,5 mg	ACTIVELLE*
Estradiol 1 mg	Noréthistérone 1 mg	NOVOFEMME*
Estradiol 1 ou 2 mg	Dydrogestérone 5 ou 10 mg	CLIMASTON*
Estradiol 2 mg puis 1 mg	Médroxyprogestérone 10 mg	DIVISEQ*
Estradiol 1 ou 2 mg	Médroxyprogestérone 2,5 ou 5 mg	DUOVA*
Estradiol 2 mg	Diénogest 2 mg	CLIMODIENE*
Estradiol 1 ou 2 mg	Gestodène 0,025 ou 0,05 mg	AVADENE*, SUCCESSIA*
Estradiol 1 mg	Drospirénone 2 mg	ANGELIQ*
Estradiol 1,5 mg	Nomégestrol 3,75 mg	NAEMIS*, 24 comprimés, arrêt 4 jours

Il existe une association estroprogestative en patch, par voie percutanée.

Tableau 7-Association estroprogestatives en patch.

Estradiol	Lévonorgestrel	FEMSEPTCOMBI
-----------	----------------	--------------

1.3. Historique.

1.3.1. L'essor du traitement hormonal substitutif.

C'est en 1920, qu'Allen et Doisey ont effectué la première synthèse d'estrone à partir de l'urine de femmes enceintes. En 1943 des estrogènes synthétisés à partir de l'urine de juments gestantes, les estrogènes conjugués équins sont mis à disposition. Peu chers, ayant peu d'effets secondaires ils permettent une administration simple [2].

En Europe, en 1928 est produite une forme injectable d'estrogène, le Progynon* à partir de placenta humain. En 1933 le 17beta-estradiol, le Progynova* est synthétisé suivi de l'éthinyl-estradiol pour la contraception [10].

Dès 1937 en Allemagne les estrogènes étaient utilisés pour leur efficacité sur les troubles vasomoteurs de la ménopause. Mais c'est surtout à partir des années 60 que l'utilisation des estrogènes a explosé ; ceci sans doute grâce au livre de Robert Wilson «Feminine for ever», qui fait l'apologie du traitement substitutif promettant à ses patientes une éternelle jeunesse. Ainsi aux USA la vente d'estrogènes a augmenté de 400% entre 1966 et 1975. En France les traitements estrogéniques sont disponibles à partir de 1960.

L'utilisation s'essouffle un peu au début des années 1970 à cause de la mauvaise tolérance des traitements. Mais c'est en 1975 que la prescription d'estrogènes connaît son premier coup d'arrêt après la publication d'études montrant une augmentation du risque de cancer de l'endomètre associé à la prise d'estrogène [11]. Une parade a été rapidement trouvée en ajoutant un progestatif au traitement substitutif. L'acétate de médroxyprogestérone devient alors le progestatif de référence aux Etats-Unis.

Les années 1980-1990 voient confirmer l'effet préventif du traitement substitutif sur l'ostéoporose, les maladies cardio-vasculaires et la démence par plusieurs études. Selon elles c'est la carence estrogénique qui est responsable de l'augmentation du risque des maladies cardio-vasculaires (qui rattrape celui des hommes), de l'ostéoporose et de la démence, d'après une relation de cause à effet, alors qu'il s'agit d'une association [12].

D'autres études montraient l'augmentation des risques de cancer du sein (comme le prouve la métaanalyse d'Oxford en 1997 sur 51 études épidémiologiques dans 21 pays), de cholécystites et de maladies thromboemboliques [13].

Cependant la balance bénéfico-risque était plus en faveur du traitement hormonal substitutif. Ainsi dans les années 90, toute femme ménopausée se devait d'être traitée à la fois pour son bien-être et pour prévenir l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires.

En France et en Europe se développent à cette époque de nouvelles modalités de traitement, notamment les voies percutanées, qui seraient moins délétères sur l'organisme en évitant le premier passage hépatique.

1.3.2. La remise en cause du traitement hormonal substitutif.

En 1998, l'étude HERS est publiée. Cet essai randomisé évalue l'efficacité du traitement combiné par estrogènes équinés et acétate de médroxyprogestérone versus placebo dans la prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires. C'est la première étude qui va remettre en cause le dogme de l'effet préventif cardio-vasculaire des estrogènes. En effet après 4,1 ans de suivi cette étude montre qu'il n'y a pas moins d'accident coronaire et même un peu plus la première année : le THS n'a pas d'efficacité en prévention secondaire [14].

La confirmation de cette absence d'effet protecteur vasculaire est arrivée en 2002 par la publication anticipée de l'étude américaine WHI (Women Health Initiative). Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé chez des femmes ménopausées de 50 à 79 ans, indemnes de pathologie cardio-vasculaire pour évaluer les bénéfices et les risques du traitement hormonal le plus employé aux Etats-Unis (estrogènes équinés et acétate de médroxyprogestérone). L'étude a été arrêtée précocément à cause de l'augmentation de l'incidence des cancers du sein dans le groupe traité. Surtout les auteurs ont constaté une augmentation des risques de maladies cardio-vasculaires, d'AVC et de maladies thromboemboliques. Dans cette étude également le THS ne semble pas prévenir les démences. Encore une certitude remise en cause [15].

En 2003, la Million Women Study, une étude transversale sur un million d'Anglaises afin d'évaluer les risques de cancer du sein et la mortalité en fonction des différents modes de traitements hormonaux, a montré un risque de cancer du sein plus important en cas de traitement combiné que par estrogène seul quelque-soit la voie d'administration : orale ou cutanée. Les progestatifs auraient donc un rôle dans la prolifération cellulaire et la genèse des cancers du sein. Le risque n'est pas significativement différent entre les différents progestatifs [16].

Ce lien est confirmé par l'étude E3N-EPIC. Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective sur 54000 femmes françaises appartenant à la MGEN, qui évalue le risque de cancer du sein associé à divers types de THS utilisant différentes voies d'administration. Les résultats montrent également un risque relatif plus important pour les associations estro-progestatives que pour le traitement par estrogène seul. Cependant le risque est plus important si le progestatif utilisé est un progestatif de synthèse, plutôt que de la progestérone micronisée. Le risque reste le même pour les différentes voies d'administration [17].

Tous ces résultats ont été très médiatisés, ce qui a provoqué une baisse de prescription de THS, tant par perte de confiance des femmes que des médecins. Aux Etats-Unis, la prescription de THS, en progression pendant les années 80 s'est stabilisée en 1998 (publication de l'étude HERS) et a chuté en 2002 (publication de l'étude WHI). En France une enquête effectuée par la SOFRES en 2004 sur plus de 1000 femmes âgées de 45 à 70 ans, dont 70% étaient ménopausées montrent qu'un quart des femmes prenait un THS en décembre 2003 et un tiers environ en avaient pris antérieurement. Sur les 261 qui prenait un THS en 2003, 28,7% l'avaient arrêté temporairement ou définitivement. Les conseils du médecin, les informations données par les médias, la peur d'un cancer avaient été les raisons les plus fréquentes de cet arrêt. Environ une femme sur quatre avait repris le traitement, le plus souvent en raison de la réapparition des troubles de la ménopause. Parmi les femmes non-ménopausées, celles qui avaient l'intention de prendre ou de ne pas prendre un THS étaient en proportions égales, environ 45%. Dix pour cent étaient hésitantes. C'est

essentiellement par les médias que les femmes disaient avoir eu connaissance des études précédentes. Seules 51% des femmes estimaient avoir été suffisamment informées [18,19].

1.3.3. Evaluation et critiques de ces dernières études.

Dans le cas du THS, une cohérence globale des résultats est retrouvée entre les résultats des études d'observation et des essais contrôlés randomisés pour la plupart des effets mammaires, osseux, digestifs, thromboemboliques et cérébro-vasculaires [21-27]. Par contre l'effet protecteur cardio-vasculaire n'est pas retrouvé dans ces essais, avec pour conséquence de modifier la balance bénéfice-risque du THS. Cependant ces différentes études sont critiquables et doivent être évaluées dans le contexte de la pratique courante.

La Women Health Initiative [20] est un essai randomisé de grande taille, soit un niveau 1 de preuve du point de vue épidémiologique. Ce type d'étude permet d'extrapoler les résultats à d'autres populations ayant les mêmes caractéristiques et prenant le même type de traitement. Il y a malheureusement quelques aspects susceptibles d'être critiqués et dont il faut tenir compte pour interpréter les résultats.

La population de l'essai est constituée de femmes plutôt âgées (âge moyen 63,3 ans), ménopausées pour 75% d'entre-elles depuis au moins dix ans. Leur indice de masse corporelle était supérieur à 28,5 dans la moitié des cas et une sur deux était fumeuse ou ex-fumeuse. Cette population ne correspond pas à la population rencontrée dans les cabinets médicaux, qui est habituellement en bonne santé et est traitée en début de ménopause pour pallier les troubles vasomoteurs. Cette différence de population peut également expliquer les résultats différents des études d'observations, dont la sélection des sujets peut être biaisée : biais du « sujet bien portant ».

Il peut également exister un biais de détection par levé du secret des traitements, en effet plusieurs patientes ont présenté des métrorragies ou des mastodynies, apprenant ainsi qu'elles ne prenaient pas un placebo et les rendant plus vigilantes et

plus susceptibles d'arrêter leur traitement. D'ailleurs l'observance n'a pas été bonne. Parmi les femmes traitées 20% ont arrêté leur traitement après 3 ans et 30% après 5 ans. Parmi les femmes sous placebo seulement 8% ont arrêté après 3 ans et 10% après 5 ans. Ce non-respect du traitement va dans le sens d'une diminution de la différence entre femmes traitées et sous placebo, apportant un facteur de confusion.

Certaines femmes avaient déjà utilisé un THS avant l'essai. Les résultats concernant la durée du traitement ne sont donc pas interprétables. De plus les risques relatifs concernant la durée de traitement n'augmentent pas de façon constante, linéaire et ne sont pas interprétables.

Dernier problème, les molécules utilisées pour cet essai ne correspondent pas aux traitements habituellement prescrits en France, ne permettant pas d'extrapoler ces résultats à la pratique courante française.

La Million Women Study [16] est une étude de cohorte de forte puissance. Le nombre important de sujets permet d'éviter certains biais des études observationnelles. Malheureusement la constitution de la population basée sur le volontariat peut créer un biais de sélection. Il existe également un biais de surveillance, le groupe traité étant surveillé tout les ans, alors que le groupe non-traité était surveillé tout les trois ans. Ceci peut augmenter le risque par augmentation du nombre de cancer découvert précocément.

Le recueil des informations sur les femmes et les traitements n'a été réalisé qu'une seule fois au début de l'étude. Les modifications ou les arrêts de traitements n'ont donc pas été pris en compte pendant le suivi.

Le risque relatif de cancer du sein spontané est plus faible chez les femmes ménopausées que chez les femmes encore en activité génitale, ce qui est en désaccord avec toutes les données épidémiologiques. Le risque des femmes non-traitées étant sous-évalué, celui des femmes sous THS peut être augmenté. D'ailleurs le risque relatif de cancer du sein lié à la prise d'un traitement estro-progestatif est de 2 dans cette étude alors qu'il n'est que de 1,3 dans la WHI.

L'étude E3N-EPIC [17] est une étude de cohorte prospective, de bonne puissance. La population est constituée par des femmes appartenant à la MGEN, ce qui ne la rend pas représentative de la population générale. Malgré cela la méthodologie est plutôt bonne, même si elle reste une étude d'observation.

Elle a été réalisée pour étudier spécifiquement les risques de cancer du sein, ce qui permet donc de tenir compte de nombreux autres facteurs de risque pour éviter les biais de sélection et de recrutement. Parallèlement, pour pallier à une surestimation du risque due à une meilleure mémorisation du traitement par les femmes atteintes de la maladie, seuls les cancers diagnostiqués après que le type de traitement ou l'abstention thérapeutique a été enregistrée, ont été retenus. Le suivi des informations à propos des femmes, des traitements et de leur durée est régulier tous les deux ans et la surveillance mammographique variable est prise en compte. Les utilisatrices préalables de THS ont été exclues du recrutement car la mammographie préalable à l'inclusion aurait éliminé celles qui étaient susceptibles de développer un cancer sous traitement, ce qui aurait abouti à une sous-estimation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes traitées. Les femmes ayant débuté le traitement peu de temps avant la fin du suivi ont également été exclues pour ne pas induire une sous-estimation du risque due à la brièveté de l'exposition.

Mais surtout cette étude évalue le risque lié à la prise de différents estrogènes et progestatifs, seuls ou combinés par voie orale ou cutanée, fréquemment utilisés en France.

2. Traitement hormonal substitutif et risque de cancer du sein dans la littérature.

2.1. Dans quelle mesure le type de traitement, le schéma thérapeutique ou la durée du traitement favorisent-ils le risque ?

2.1.1. Effets des estrogènes.

L'estrogénothérapie a été le premier traitement utilisé pour pallier la carence estrogénique de la ménopause. Ses effets prolifératifs ont d'abord été étudiés sur l'endomètre et sont liés à une augmentation du risque de cancer.

Afin d'évaluer les effets prolifératifs des estrogènes sur les cellules mammaires de nombreuses études ont été réalisées. L'équipe de Hofseth et coll. a pratiqué des biopsies chez 86 femmes ménopausées préalablement traitées ou non par THS et a évalué la prolifération cellulaire épithéliale mammaire en utilisant les antigènes antiprolifératif du noyau cellulaire (anti-PCNA) et les anticorps Ki67 [28]. L'estrogénothérapie entraîne une augmentation des indices de prolifération PCNA et Ki67 mais dans ce dernier cas de manière non-significative. L'index PCNA est le même dans les canaux et les lobules. Les lobules sont plus petits et compacts mais similaires en apparence et plus nombreux par unité tubulo-canalair sous traitement par estrogène qu'en l'absence de traitement. La densité épithéliale est également augmentée sous traitement. Cette étude est une étude prospective, donc peu fiable.

Deux essais randomisés ont confirmé ces résultats. Les équipes de Chang et coll. en 1995 et de Foidart et coll. en 1998 ont étudié l'influence de l'estradiol et de la progestérone percutanés sur la prolifération des cellules épithéliales mammaires normales [29,30]. Ces essais montrent une augmentation de l'index PCNA et de l'index mitotique après application d'estradiol pendant 11 à 14 jours avant la chirurgie.

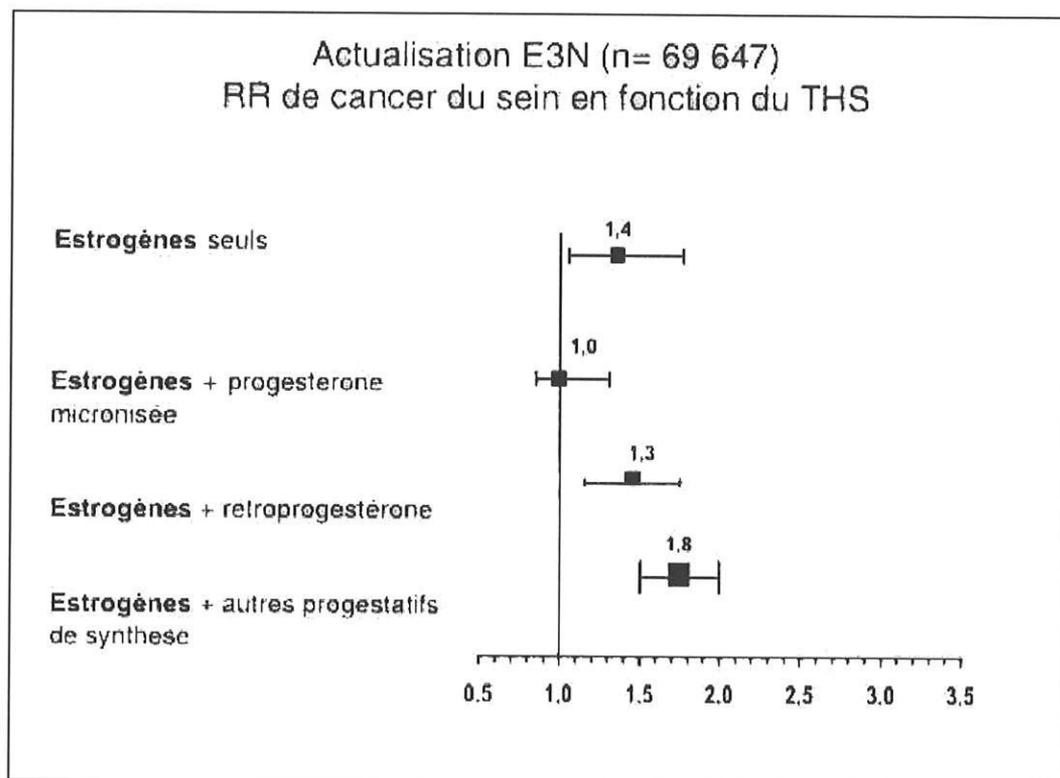
L'étude de Russo et coll. a approfondi ces résultats en démontrant in vitro que le 17beta-estradiol est carcinogène sur les cellules épithéliales mammaires [31]. Pour ce faire des cellules épithéliales mammaires humaines immortelles dépourvues de récepteurs aux estrogènes ont été traitées par différentes doses de 17beta-estradiol deux fois par semaine pendant deux semaines. Parallèlement, d'autres échantillons cellulaires ont reçu une même dose d'estradiol, de progestérone et de benzal-pyrène, un agent chimique connu pour ses effets carcinogènes. Les résultats montrent qu'un traitement court par estradiol induit une croissance épithéliale indépendante de la liaison aux récepteurs avec augmentation du nombre de colonies et une perte de la capacité à fabriquer des canaux qui deviennent sphériques, sans lumière et s'agglomèrent pour former des masses. Ces modifications de phénotypes évoquent une transformation néoplasique, similaire à celles induite par le benzal-pyrène. Ceci prouve que le 17beta-estradiol agit à la fois par l'intermédiaire de ses récepteurs mais aussi par l'intermédiaire de métabolites actifs. Ils agissent probablement en augmentant le taux de mutation ou en diminuant la capacité de réparation de l'ADN, conduisant à une accumulation d'altérations génomiques et à la formation de tumeurs; cependant cette étude ne permet pas de le prouver. De plus l'étude du génome des cellules traitées par 17beta-estradiol montre une perte d'allèles au niveau du chromosome 11, connu pour être altéré dans plusieurs lésions mammaires comme les cancers in situ, l'hyperplasie canalaire et les cancers invasifs. Ceci confirme l'effet carcinogène des estrogènes.

De plus dans le tissu cancéreux mammaire, la concentration des estrogènes : estrone, estradiol et de leurs sulfates est plus importante que dans le plasma et dans le tissu mammaire non-atteint [32]. Les estrogènes sont indispensables à la croissance tumorale, ce qui explique l'action des anti-estrogènes et des anti-aromatases en tant que traitement anti-cancéreux.

Plusieurs études épidémiologiques ont également trouvé un sur-risque de cancer du sein sous estrogénothérapie. L'étude de Newcomb et coll.[33] retrouve un risque relatif de 1,23 sous traitement par estrogènes conjugués équins, celle de Stalberg et coll.[34] un risque relatif de 1,95 sous traitement par estradiol, et la métaanalyse d'Oxford [13] qui reprend les données de 51 études épidémiologiques montre un sur-

risque tous traitements confondus sachant que 80% des THS comprenaient seulement des estrogènes et 20% un mélange estrogène-progestérone(pour 5 ans d'utilisation RR=1,35).L'étude E3N, dans un premier temps ne retrouvait pas d'augmentation du risque statistiquement significative pour l'utilisation d'estrogènes seuls [17]. Mais les résultats présentés récemment au congrès de gynécologie de Buenos Aires après 7,7 ans de suivi montrent une augmentation significative du risque de cancer du sein pour l'utilisation d'estrogènes au long cours (RR=1,4)[35].

Fig. 3 : Communication du congrès de Buenos-Aires d'après le quotidien médecin [35].



Cependant les résultats finaux du bras estrogène seul (ECE) de l'essai randomisé WHI ont montré une diminution du risque de cancer du sein dans le groupe ECE par rapport au groupe placebo à la limite de la signification statistique : RR=0,77(IC : 0,59-1,01).

Malgré ce dernier résultat contradictoire, les études épidémiologiques montrent pour la majorité d'entre-elles un sur-risque de cancer du sein induit par un traitement par estrogènes seuls. Ces résultats sont confirmés par des études de biologie cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Elles montrent à la fois que les estrogènes ont un effet stimulant la prolifération cellulaire mammaire mais aussi un effet carcinogène.

2.1.2. Effets des progestatifs et des associations estro-progestatives.

L'action de la progestérone et des progestatifs sur le sein est controversée. Pour certains ils ont un rôle protecteur et pour d'autres ils potentialisent les effets des estrogènes [36,37,38].

2.1.2.1. Action de la progestérone sur la croissance mammaire physiologique.

L'aspect histologique et fonctionnel du sein évolue au cours de la vie génitale des femmes. A la puberté, le sein est constitué de lobules de type 1, indifférenciés donc immatures. Ils vont se multiplier et se différencier au cours des cycles menstruels grâce aux estrogènes et à la progestérone en lobules de type 2. Les lobules de types 3 apparaissent au cours de la grossesse et les lobules de type 4 au cours de la lactation. L'étude de Russo et coll. sur le développement physiologique de la glande mammaire, montre une croissance plus rapide des lobules de type 1 et 2 et un taux de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone plus élevé dans les lobules de type 1 [37]. Ceci prouve l'implication de ces hormones dans la croissance glandulaire mammaire. Il convient également de distinguer les effets de la progestérone sur les canaux et ceux sur les unités terminales ductulo-lobulaires. Les travaux de Shyamala et coll. sur des

souris mutantes dépourvues de récepteur à la progestérone ont démontré que les canaux peuvent se développer sans progestérone, alors qu'elle est indispensable au développement lobulo-alvéolaire [38]. Elle joue donc un rôle majeur dans les processus de différenciation.

En ce qui concerne son effet sur la prolifération cellulaire et la tumorigénèse, il est discuté. Avant la ménopause, l'index mitotique des cellules mammaires est maximum entre le 21ème et le 25^{ème} jour du cycle(phase lutéale). La progestérone favorise la prolifération des cellules alvéolaires, qui se transforment en cellules sécrétoires.

2.1.2.2. Effets des progestatifs et des traitements estro-progestatifs sur le tissu mammaire en postménopause.

En postménopause, Hofseth et coll. ont étudié la prolifération cellulaire épithéliale mammaire chez 86 femmes ménopausées, traitées ou non par des hormones, ayant subi une biopsie pour lésion suspecte de sein [28]. Les index de prolifération PCNA et Ki67 sont plus importants pour l'association estro-progestative que pour le traitement par estrogène seul, corroborant ainsi l'effet stimulant des progestatifs.

A contrario, les essais de Chang et Foidart qui évaluent l'effet prolifératif de l'application cutanée d'estrogène et de progestérone avant biopsie, retrouvent une augmentation des index PCNA et mitotique pour la progestérone et l'association estro-progestative, mais inférieure à celle induite par les estrogènes [29,30]. En association la progestérone semblerait réguler la prolifération provoquée par les estrogènes. D'après ces résultats, Foidart explique ce phénomène de régulation par la capacité de la progestérone à faire entrer les cellules en phase G1, à partir de laquelle elles peuvent évoluer vers la mitose mais aussi vers l'apoptose.

Les recherches de Groshong et coll. confirment plus ou moins cette hypothèse [39]. Ils ont utilisé des cellules tumorales mammaires (T47D-YB) exprimant le récepteur à la progestérone de type B et résistant au facteur de croissance épithélial (EGF) et ils les ont mis en présence de progestérone de façon séquentielle ou continue. Leurs résultats montrent que la progestérone engage les cellules tumorales dans le cycle mitotique, mais les arrête en fin de phase G1. Un second traitement par progestérone ne stimule pas les cellules et même prolonge la phase de quiescence. De plus, pendant cette phase d'inhibition la progestérone augmente le taux de récepteurs à l'EGF, rendant les cellules sensibles à ce facteur de croissance. La progestérone semble donc capable de stimuler ou d'inhiber la croissance cellulaire directement ou indirectement (action sur les récepteurs EGF) et on peut penser que la phase d'arrêt permet des phénomènes de différenciation cellulaire.

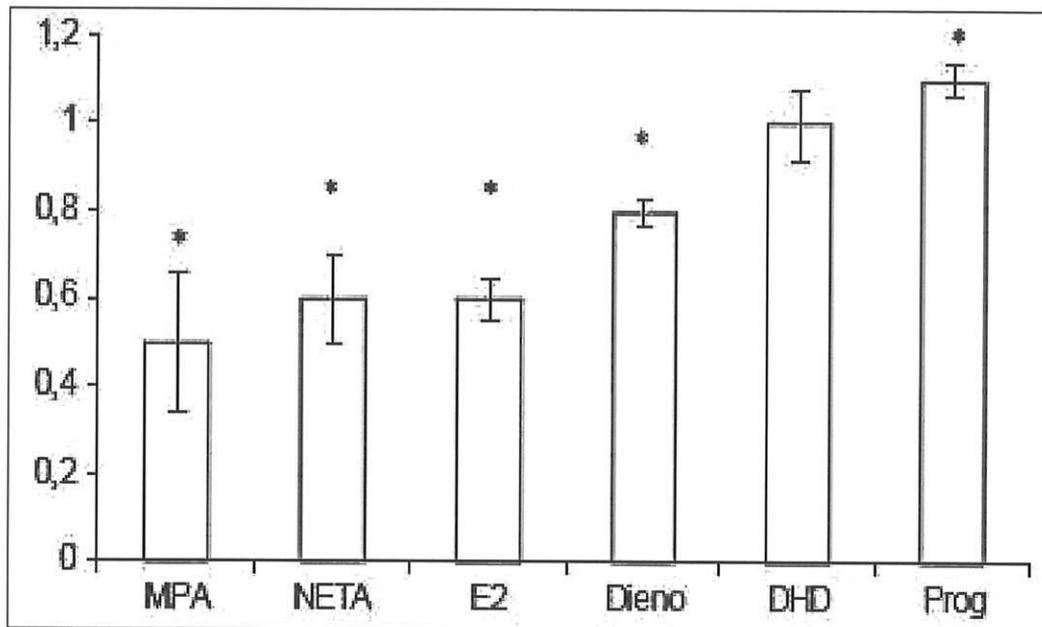
D'autres facultés des progestatifs vont dans le sens d'une régulation de la prolifération. Certains peuvent diminuer la synthèse in situ d'estrogènes en inhibant des enzymes comme l'estrone sulfatase [40]. D'autres réduisent le nombre de récepteurs aux estrogènes en diminuant la transcription de son gène. Mais ces mêmes progestatifs régulent également le taux de récepteurs à la progestérone, sachant qu'ils sont de deux types : le A, induisant la prolifération et le B, favorisant la différenciation des cellules mammaires [41].

L'apoptose joue un rôle compensateur de la prolifération cellulaire. La progestérone et divers progestatifs semblent jouer un rôle promoteur de l'apoptose. On constate d'ailleurs un pic d'apoptose dans le sein en fin de cycle menstruel. Formby et coll. et Kandouz et coll. ont respectivement montré que la progestérone et certains progestatifs favorisaient l'apoptose de cellules cancéreuses mammaires, notamment en empêchant l'expression de la protéine Bcl.2, qui inhibe l'apoptose [42,43]. Cependant les travaux de Hurd et coll. sur des cellules cancéreuses mammaires rapportent que l'expression de la protéine p53 est diminuée par les progestatifs [44]. Or cette protéine est connue pour favoriser l'apoptose.

Le rapport apoptose/mitose est donc intéressant pour évaluer la prolifération induite par les progestatifs. Franke et coll. ont évalué ce rapport sur des cellules tumorales MCF-7 après traitement par des estrogènes, divers progestatifs, diverses associations estro-progestatives et par de la tibolone [45]. Les résultats montrent que l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), l'acétate de noréthindrone (NETA), le dienogest (Dieno) et l'estradiol, ainsi que les associations E2+MPA, E2+NETA et E2+Dieno diminuent le rapport, alors que la progestérone, la dihydrogestérone et leur association à l'estradiol ont un rapport nul ou en faveur de l'apoptose. La tibolone est également nettement en faveur de l'apoptose. La progestérone et son isomère seraient donc les seuls progestatifs à ne pas induire de prolifération cellulaire (cf Fig. 4 et 5).

Les résultats de ces études expérimentales sont contradictoires : pour certains les progestatifs stimulent la prolifération cellulaire, pour d'autres ils l'inhibent ou même n'ont pas d'effet. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation de cellules normales ou cancéreuses pour les études, car elles réagissent différemment et ne peuvent être comparées. Il existe également des différences entre les études in vivo et in vitro. Les milieux de culture variables selon les diverses études in vitro (présence d'estrogènes, de facteurs de croissance...) peuvent favoriser des résultats différents. De même les progestatifs sont nombreux et ont des affinités différentes pour les récepteurs stéroïdes, leur donnant des aptitudes différentes. L'utilisation d'un progestatif plutôt qu'un autre peut expliquer ces différences.

Fig. 4 : Moyenne +/- écart type du rapport apoptose/prolifération après 144h d'incubation de progestatifs seuls et de cellules cancéreuses MCF-7.



p<0,05 vs contrôles

MPA: ac. de medroxyprogestérone

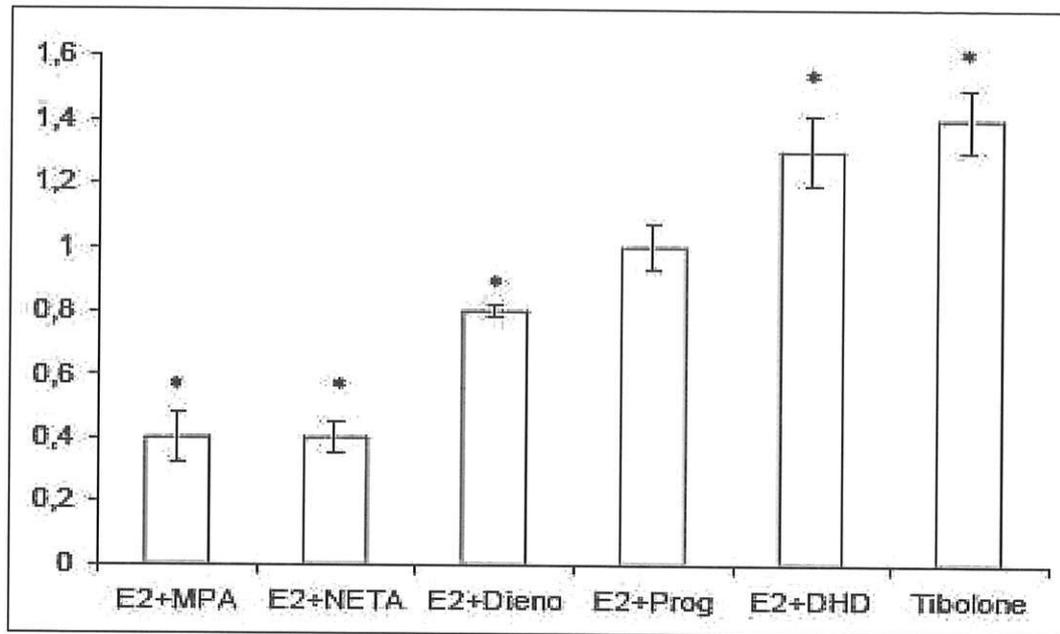
NETA: ac. de noréthindrone

Dieno: dienogest

DHD: dihydrogestérone

Prog: progestérone (d'après Franke et coll. [45])

Fig. 5 : Moyenne +/- écart type du rapport apoptose/prolifération après 144h d'incubation de tibolone et d'associations estro-progestatives.



* $p < 0,05$ vs contrôles

(d'après Franke et coll. [45])

Les études cliniques récentes vont dans le sens d'une augmentation du risque de cancer du sein sous traitement estro-progestatif par rapport au traitement par estrogène seul [16,20,33,34,46,47,48]. L'étude de Shairer et coll. publiée en 2000 dans le JAMA avait fait grand bruit. Il s'agissait d'une étude prospective. Seul 4% des femmes avaient pris une association estro-progestative. En cas de traitement par estrogène seul, les auteurs ont rapporté un risque relatif de 1,2 (1-1,4) alors qu'il était de 1,4 (1,1-1,8) sous estrogène et progestérone [46]. L'essai randomisé WHI a également confirmé l'augmentation de l'incidence des cancers du sein sous traitement estro-progestatif, ce qui a même provoqué l'arrêt précoce du bras estro-progestatif de cette étude [20].

Cependant ces études utilisaient majoritairement des ECE et des progestatifs de synthèse. Magnusson a publié une étude cas-témoin suédoise concernant 3345 femmes atteintes appariées à 3454 témoins [48]. En cas d'association estro-progestative, Magnusson a rapporté un odd ratio à 1,65(1,43-1,89), mais en cas de traitement par estrogènes et progestatifs dérivés de la progestérone, il n'y a pas d'augmentation du

risque : OR=0,95 (0,80-1,14) même si le nombre de cas était faible (32 cas et 34 témoins). L'étude E3N, une grande étude de cohorte pratiquée en France a étudié l'effet de différentes molécules utilisées pour le THS sur le risque de cancer du sein [17]. La publication des premiers résultats sur le suivi de 1990 à 1997 en 2004 montraient une augmentation du risque relatif pour les traitements estro-progestatifs toutes molécules confondues, mais une absence de risque (RR=0,9) pour le traitement par 17beta-estradiol associé à de la progestérone micronisée. Récemment les résultats de la prolongation du suivi jusqu'en 2002 ont été présentés au congrès de gynécologie de Buenos Aires. La durée moyenne est donc maintenant de 7,7 ans. Le nombre total de cancer du sein diagnostiqué a été de 1896. Et pendant cette période, les femmes ont utilisé un THS pendant 5,5 ans en moyenne. Quelle que soit la voie d'administration des estrogènes (17beta-estradiol), l'association d'un progestatif de synthèse (acétate de chlormadinone, médrogestone, MAP, acétate de nomégestrol, promégestone, acétate de noréthistérone) augmente le risque de cancer du sein, RR=1,8. Pour la dydrogestérone le risque relatif est de 1,3. En revanche il est confirmé l'absence d'augmentation de risque (RR=1) pour l'association estrogènes et progestérone micronisée.

Dans l'ensemble on peut dire que les associations estroprogestatives augmentent le risque de cancer du sein. Cependant il apparaît indispensable de distinguer les différents progestatifs et la progestérone naturelle et de les étudier. Leurs activités de prolifération et de différenciation dépendent certainement de leur structure. La progestérone naturelle et son isomère potentialisent moins la prolifération induite par les estrogènes selon l'étude E3N. L'une des hypothèses de cet effet serait l'action positive de la progestérone sur l'apoptose, montré par les travaux de Franke sur le rapport apoptose/mitose.

Dans les associations, le type d'estrogène utilisé et sa voie d'administration doivent également être pris en compte pour l'évaluation du risque.

2.1.3. Effets des traitements séquentiels ou continus et des différentes voies d'administration.

2.1.3.1. Les différents modes de traitement.

On associe un progestatif aux estrogènes dans le cadre du traitement hormonal pour diminuer le risque de cancer de l'endomètre. Pour être efficace le progestatif doit être administré au moins 10 jours par mois.

Les études sur l'effet de son administration séquentielle ou continue sont contradictoires. Certaines trouvent un risque équivalent entre les deux modes de traitement. Ross et son équipe trouvent un risque augmenté pour l'administration séquentielle, mais la majorité des études épidémiologiques vont dans le sens d'une augmentation du risque de cancer du sein pour une administration continue du progestatif comparée à une administration séquentielle.

Tableau 8 : Risques relatifs pour les traitements séquentiels et continus.

Etudes	Traitement séquentiel	Traitement continu
MWS 2003	2,12 (1,95-2,30)	2,40 (2,15-2,67)
Newcomb 2002	1,57 (0,95-2,60)	1,54 (1,15-2,07)
Ross 2000	1,38 (1,13-1,68)	1,09 (0,88-1,35)
Magnusson 1999	1,03 (0,94-1,13)	1,19 (1,09-1,31)
Stahlberg 2004	1,94 (1,26-3,00)	4,16 (2,56-6,75)
Weiss 2002	0,98 (0,74-1,30)	1,45 (1,09-1,91)
Olsson 2003	1,44 (0,67-3,08)	3,13 (1,70-5,75)

Il semble donc que l'administration du THS en continu augmente davantage le risque que les administrations séquentielles, ce qui va dans le sens des travaux effectués sur le rôle de l'apoptose induite par l'arrêt des progestatifs. Desreux et coll., sur des cultures de cellules épithéliales humaines (CEMH), ont mis en évidence que les cellules non exposées au traitement hormonal présentaient un taux bas et constant d'apoptose. Les cellules exposées à l'acétate de nomégestrol de manière

continue présentait également un taux bas et constant d'apoptose. Par contre, les cellules dont l'exposition au nomégestrol avait été interrompue présentait 24 à 30 heures après un pic d'apoptose passant de 7 à 9% de cellules en apoptose à 41% (plus ou moins 14%). Ce pic d'apoptose a été mis en évidence par détection in situ d'ADN fragmenté et par mesure de l'activité enzymatique de la captase-3, enzyme impliquée dans l'apoptose. Une inhibition de la captase-3 empêche le pic d'apoptose [51].

2.1.3.2. Les différentes voies d'administration.

Peu d'études ont évalué le risque lié à l'administration orale ou cutanée des estrogènes dans le traitement hormonal substitutif. Les estrogènes percutanés sont très utilisés en France et en Europe selon l'hypothèse que cette voie d'administration, évitant le premier passage hépatique, ne produirait pas de métabolite carcinogène.

Dans l'étude de cohorte menée par l'équipe de B. de Lignière, en France, sur 3175 femmes ménopausées suivies pendant près de 9 ans et traitées exclusivement par estrogènes cutanés et progestatifs majoritairement dérivés de la progestérone, le risque de cancer du sein n'est pas augmenté ($RR=0,98, IC_{95\%}(0,65-1,5)$)[52]. L'étude MWS a comparé dans sa grande cohorte les risques liés aux estrogènes par voie orale, cutanée et par implant [16]. Les risques relatifs sont équivalents pour les voies orale et cutanée : respectivement, $RR=1,32(1,21-1,45)$ et $RR=1,24(1,11-1,39)$, mais le risque relatif pour les implants est plus augmenté ($RR=1,65(1,26-2,16)$). L'étude E3N montre un risque de cancer augmenté pour les estrogènes seuls administrés par voie cutanée ($RR=1,2(0,8-1,7)$), alors que par voie orale ils diminuent le risque ($RR=0,6(0,2-2,4)$). En ce qui concerne les associations, les estrogènes par voie cutanée ou orale associés aux progestatifs de synthèse augmentent le risque de façon similaire ($RR=1,4$ et $RR=1,5$)[17].

On constate que ces résultats sont contradictoires et doivent être approfondis par des travaux ultérieurs et que pour l'instant rien ne prouve que les estrogènes par voie percutanée entraînent moins de risque que par voie orale.

2.1.4. Effets de la durée de traitement.

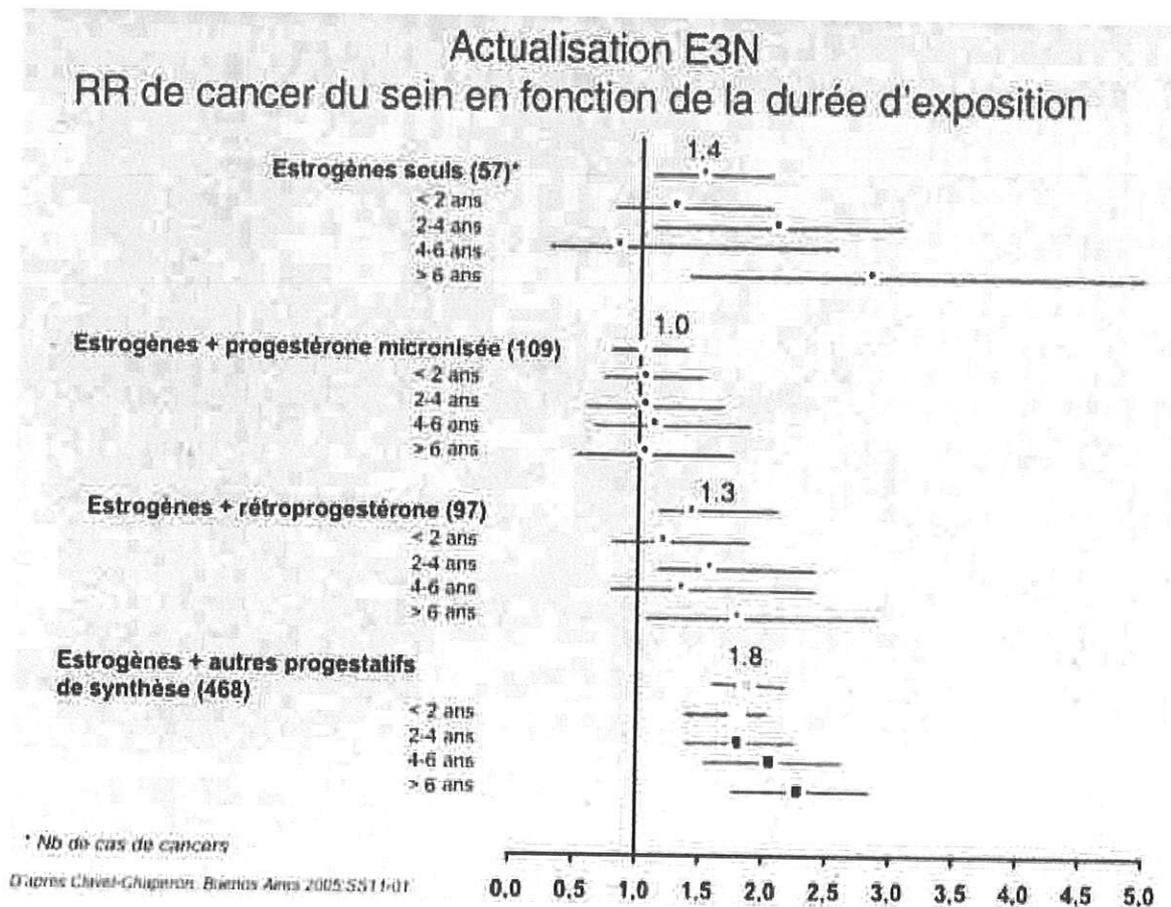
La plupart des études épidémiologiques ont recherché l'impact de la durée du THS sur le risque de cancer du sein. Il s'agit en général d'études cas-témoins ou prospectives, dont les résultats sont plus ou moins significatifs. Malgré cela, la majorité des résultats évoquent une augmentation du risque de cancer du sein lié à l'accroissement de la durée de traitement [16,17,20,33,34,46,47,50,53,54].

L'équipe de C. Schairer a menée une étude de cohorte prospective sur 46355 femmes ménopausées de 1980 à 1995 [46]. Les résultats ont montré une augmentation du risque relatif de 0,02(IC 95%; 0,002-0,004) pour chaque année d'utilisation d'estrogènes seuls; pour l'utilisation d'estrogènes et de progestérone le risque relatif croît de 0,06(IC 95%; 0,02-0,15) par an. Stahlberg et coll. à partir des données de sa cohorte portant sur près de 11000 femmes ménopausées, ne retrouve pas globalement d'augmentation du risque lié à la durée de traitement; pour le THS combiné séquentiel les résultats ne sont pas significatifs, par contre le THS combiné continu suivi pendant 10 ans ou plus entraîne 6 fois plus de risque de cancer du sein que l'absence de traitement (RR=6,78; IC 95%(3,41-13,48); p=0,048)[34]. L'étude Million Women Study, malgré ses points faibles montre également une augmentation du risque en fonction de la durée du traitement par estrogènes seuls ou par estrogènes et progestérone.

La récente cohorte E3N a suivi 54 548 femmes pendant une durée moyenne de 5,8 ans et n'a retrouvé des résultats significatifs seulement pour les associations d'estrogènes et de progestatifs de synthèse : pour moins de 2 ans d'utilisation le risque relatif est de 1,2 (0,9-1,8) et pour plus de 4 ans il est de 1,9 (1,2-3,2) avec un p=0,07. Cependant les résultats de la fin du suivi communiqués lors du congrès de Buenos Aires rapportent aussi une augmentation du risque pour l'utilisation d'estrogènes seuls pendant une longue période [35] (Cf Fig.6).

L'essai randomisé Women Health Initiative évoque un effet durée en montrant que le risque relatif devient supérieur à 1 après 2 ans de traitement estrogéno-progestatif pour le groupe ayant déjà été traité par des hormones, alors qu'il faut attendre 4 ans pour le groupe n'ayant jamais pris de traitement hormonal.

Fig. 6 : Communication du Congrès de Buenos-Aires d'après le quotidien du médecin [35].



Li et coll. ont réalisé une étude cas-témoins sur les relations entre la durée, les différents types de THS et le risque de cancer du sein [54]. Les résultats montrent que les traitements combinés augmentent les risques de cancer du sein d'autant plus qu'ils durent. Mais surtout, pour des durées de 5 à 15 ans le risque de cancer lobulaire est multiplié par 3,7 (IC 95%; 2,0-6,6) et celui de cancer canalaire par 1,5 (IC 95%; 1,0-2,3). Une durée de traitement supérieure à 5 ans entraîne un risque relatif de cancer ER+ et EP+ de 2,4 (IC 95%; 1,5-3,7), alors qu'il n'est que de 1,4 (IC 95%; 0,8-2,6) pour des durées inférieures. Ceci suggère que les associations estro-progestatives peuvent promouvoir les cancers du sein en stimulant la prolifération des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone d'autant plus que l'exposition est longue.

Cependant Olsson et coll. ont suivi une cohorte de femmes suédoises de 1990 à 1992 et ont montré qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant arrêté leur traitement substitutif depuis 5 ans ou plus [50]. D'autres études confirment ce résultat, ce qui est rassurant pour les femmes traitées. En effet elles savent ainsi que leur risque de cancer du sein n'est pas figé et que le sur-risque impliqué par le traitement diminuera à son arrêt.

On peut conclure de ce chapitre qu'en cas de traitement hormonal de la ménopause :

- **l'estrogénothérapie seule augmente modérément le risque de cancer du sein,**
- **l'association des estrogènes à de la progestérone naturelle n'augmente pas le risque,**
- **l'association des estrogènes à un progestatif de synthèse augmente le risque relatif de cancer du sein jusqu'à 1,8,**
- **les traitements où le progestatif est prescrit en continu augmente plus le risque qu'un traitement séquentiel,**
- **la poursuite du traitement hormonal sur une durée supérieure à 5 ans augmente le risque,**
- **après 5 ans d'arrêt du traitement, le risque relatif revient au niveau du risque de la population générale non-traitée.**

2.2. Les cancers du sein sous THS ont-ils un meilleur pronostic ?

De nombreuses études en général cas-témoins ont essayé d'analyser les facteurs pronostics de cancer du sein en fonction des types de THS utilisés. Pour la plupart de ces études, les cancers du sein sous traitement ont un meilleur pronostic que les cancers chez les femmes non-traitées [55 à 60].

L'équipe de P. Bonnier a étudié 142 cas et 284 témoins et a montré chez les patientes traitées un nombre plus important de cancers de stade T0 et T1 que de stade T3 et T4, un nombre moindre de tumeurs de taille supérieure à 40mm, une taille moyenne plus faible et un faible taux de ganglions axillaires positifs [55].

Delgado et coll. retrouvent également chez les patientes traitées soit par estrogènes, soit par association estro-progestatives plus de tumeurs de stade T0 et T1, histologiquement bien différenciées, plus souvent diagnostiquées par la mammographie et avec moins de ganglions axillaires positifs. De plus ils suggèrent que le traitement substitutif combiné est de meilleur pronostic que l'estrogénothérapie seule, même si les résultats les comparant ne sont pas significatifs. Le traitement combiné montre une augmentation significative des tumeurs bien différenciées et du taux de récepteurs positifs (respectivement 44,92% pour les femmes traitées et 26,88% pour les témoins ($p < 0,05$) et 69,69% de RE + pour les femmes traitées contre 51,61% pour les témoins ($p = 0,03$))[56].

Sacchini et coll. ont aussi réalisé une étude cas-témoins, qui montre que les tumeurs mammaires chez les femmes traitées par THS sont de taille moindre, de bas grade histologique donc bien différenciées, associées à un index de prolifération Ki67 bas et à moins de ganglions axillaires infectés. Cette étude suggère également que la durée du traitement majore les facteurs pronostics favorables même si les résultats ne sont significatifs que pour l'index de prolifération Ki67 bas : 60% pour 1 à 5 ans de THS et 74,3% pour plus de 5ans d'utilisation ($p < 0,01$)[57].

On peut émettre l'hypothèse que ces effets positifs sont dus à une meilleure information et un meilleur suivi des femmes traitées qui sont plus sensibilisées à l'auto-surveillance, consultent et pratiquent les examens complémentaires plus régulièrement. D'ailleurs l'étude de Delgado et coll. montre que le diagnostic est fait grâce à la mammographie dans 54,54% des cas chez les femmes traitées contre 38,86% des cas chez les témoins.

Cependant ces résultats proviennent d'études cas-temoins de faible niveau de preuve épidémiologique. D'ailleurs l'essai randomisé en double aveugle Women Health Initiative contredit ces conclusions [20]. Le THS combiné augmente le risque de cancer invasif (199 versus 150 cas; HR=1,24; p=0,003). L'essai montre également chez les femmes sous traitement estrogéno-progestatif une augmentation de la taille des cancers (1,7cm sous THS combiné contre 1,5cm sans traitement; p=0,04), un stade plus avancé et une augmentation du nombre de ganglions lymphatiques axillaires positifs (25,9 sous THS combiné contre 15,8 sans traitement; p=0,03). De plus après un an le pourcentage de femmes avec des mammographies anormales augmente sous traitement estrogéno-progestatif (9,4% sous traitement contre 5,4% sans traitement; p<0,001). Ces résultats sont donc plus en faveur de facteurs pronostics péjoratifs en cas de traitement hormonal substitutif surtout s'il comprend des estrogènes associés à un progestatif. Les associations estrogéno-progestatives stimuleraient la croissance des tumeurs mammaires et retarderaient le diagnostic sans doute en augmentant la densité mammaire rendant la lecture des mammographies moins fiable.

Ces conclusions doivent nous faire relativiser l'idée selon laquelle les cancers du sein sous THS ont un meilleur pronostic, même si les traitements utilisés dans l'essai randomisé WHI ne correspondent pas à nos pratiques courantes et que la méthodologie a quelques failles. D'autres études sont utiles pour confirmer ou infirmer ces résultats.

2.3. Effets des THS sur l'incidence des différents types histologiques de cancer du sein.

En 1998, un nombre disproportionné de cas de carcinome lobulaire infiltrant a été constaté au centre spécialisé sur le cancer du sein de Washington, sachant que cette maladie représente seulement 5 à 10% de tous les carcinomes mammaires infiltrants. L'équipe du Docteur C. Li s'est alors demandée si ce sur-nombre était dû à une augmentation de l'incidence des carcinomes lobulaires infiltrants ou à une modification de la répartition histologique des cancers infiltrants [61,62].

Ils ont donc déterminé entre 1977 et 1995 l'incidence globale de tous les cancers infiltrants et l'incidence des carcinomes canaux et lobulaires chez les femmes de plus de 50 ans à partir de plusieurs bases de données américaines de surveillance des cancers. Les résultats ont montré une augmentation de plus de 70% des incidences des carcinomes lobulaires entre les périodes de 1977 à 80 (30,1%) et de 1993 à 95 (122,5%). L'incidence des carcinomes canaux a augmenté de 1977 à 1987 de 26,3% à 65%, puis elle devient stable. Mais l'incidence des carcinomes canaux est toujours plus importante que celle des carcinomes lobulaires.

L'amélioration des diagnostics par un meilleur suivi et des mammographies plus fiables peut expliquer cette augmentation d'incidence par un diagnostic plus précoce; d'ailleurs dans cette étude pour les deux types histologiques l'incidence augmente par augmentation des carcinomes in situ. Cependant cette hypothèse est douteuse pour les carcinomes lobulaires car ils sont cliniquement plus difficiles à palper et à voir sur les mammographies. Les résultats montrent également une augmentation de l'incidence des carcinomes lobulaires infiltrants chez les femmes âgées de plus de 50 ans par rapport aux carcinomes canaux. L'utilisation de THS aurait-elle un lien avec cette augmentation ? Cette étude n'a pas évalué cette hypothèse, mais depuis plusieurs années de nombreuses cohortes ou études cas-témoins ont recherché l'influence des différents traitements substitutifs de la ménopause sur les différents types histologiques de cancer du sein.

Daling et coll. n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de cancer du sein sous estrogénothérapie seule quel que soit le groupe histologique [63]. Cependant l'étude de Newcomer et coll. et l'étude de Chen et coll. ont trouvé une augmentation du risque de carcinomes lobulaires pour l'utilisation d'estrogènes seuls (respectivement OR=1,8; IC 95%: 1,0-3,4 et OR=1,98; IC 95%: 1,04-3,78)[64,65].

Par contre les différentes études sont en accord sur le risque augmenté de carcinome lobulaire sous traitement estrogéno-progestatif. L'équipe de Daling montre que le traitement combiné de 6 mois à 5 ans augmente 1,6 fois plus le risque de carcinome lobulaire que dans le groupe non-traité (IC 95% : 1,0-2,4) et l'utilisation pendant plus de 5 ans multiplie par 2,0 le risque. Les études de Li et coll., Weiss et coll. et de Newcomer et coll. observent également une augmentation du risque avec respectivement : OR=2,6 (IC 95%; 1,1-5,8) et OR=3,1 (IC 95%; 1,8-5,3)[49,62,64].

Daling et coll. trouve une augmentation plus importante du risque de carcinome lobulaire en cas de traitement combiné continu par rapport au séquentiel (OR=2,5; IC 95%: 1,4-4,3 contre OR=1,5; IC 95%: 0,8-2,6 pour plus de 5 ans d'utilisation). Chen et coll. qui étudient des femmes de 50 à 74 ans, réduisent leurs analyses aux 5 premières années de traitement et classent les différents types histologiques en deux groupes : lobulaires et non-lobulaires. Ils trouvent également une augmentation du risque des carcinomes lobulaires à l'inverse de l'autre groupe pour l'utilisation de traitement combiné (OR=2,91; IC 95% : 1,32-6,46). Ils évoquent également un risque plus important pour les traitement combinés continus que pour les séquentiels, mais le faible nombre de cas rend ces résultats non-significatifs.

En ce qui concerne le risque de carcinome canalaire, ces études ne retrouvent pas d'augmentation du risque, hormis l'équipe de Daling qui montre un odd ratio de 1,3 (IC 95% : 1,0-1,7) mais ces résultats ne sont pas significatifs.

Les cancers canaux se développent dans les lobules de type 1 alors que les cancer lobulaires se développent dans les lobules de type 2 mieux différenciés. Or les seins des femmes ménopausées sont constitués en majorité de lobules de type 1 en l'absence de traitement substitutif. Le THS empêcherait la vieillesse normale des tissus mammaires, provoquant une persistance des lobules de type 2. Ceci peut expliquer

l'augmentation du nombre de cas de carcinomes lobulaires. De plus les carcinomes lobulaires présentent plus souvent que les carcinomes canaux des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, ce qui les rendraient plus sensibles aux THS.

Ces études sont intéressantes car il a été montré que les cancers lobulaires ont un meilleur pronostic que les carcinomes canaux, notamment parce qu'ils ont plus souvent des récepteurs hormonaux positifs [66].

Cependant leur diagnostic est plus difficile car ils sont moins facilement palpables et plus difficilement individualisables sur les mammographies. De plus leurs caractéristiques et leur prise en charge sont différentes. Elles sont plus souvent bilatérales et ont des récurrences plus fréquentes. Les sites métastatiques préférentiels de ces tumeurs sont également différents : les organes endocrines, le péritoine, le colon, l'appareil génital et les méninges. Lors de la chirurgie, les limites saines sont plus difficiles à discerner que pour les carcinomes canaux.

D'autres auteurs, comme Gapstur et son équipe ont comparé, à partir d'une cohorte prospective de 37105 femmes ménopausées, les risques relatifs des tumeurs peu communes ayant un meilleur pronostic (papillaires, mucineuses, médullaires et tubulaires) et des tumeurs canaux et lobulaires dans un même groupe [67]. Les résultats ont montré pour plus de 5 ans d'utilisation d'un THS un risque relatif plus important pour les tumeurs de favorables histologies (2,63; IC 95% : 1,18-5,89) que pour les carcinomes lobulaires et canaux in situ (1,35; IC 95% : 0,77-2,36) et que les carcinomes canaux et lobulaires infiltrants (1,16; IC 95% : 0,90-1,49). Catherine Shairer dans son étude de 1994 propose que ces différences peuvent être dues à un effet biologique sélectif des THS sur la croissance des tumeurs mammaires moins agressives [46]. Cependant l'étude de Daling et coll. contredit ces résultats, trouvant pour un traitement combiné un odd ratio inférieur pour les tumeurs peu communes (OR=1,9; IC 95%: 1,0-3,4) que pour les carcinomes lobulaires (OR=2,2; IC 95%: 1,4-3,3). Les différences de durée et de types de traitement peuvent expliquer ces disparités, mais d'autres études sont nécessaires afin d'analyser clairement ces faits.

Entre 1977 et 1995 l'incidence des cancers du sein a doublée, probablement grâce à un diagnostic plus précoce. Il est également constaté une augmentation de l'incidence des cancers lobulaires chez les femmes de plus de 50 ans. La relation avec le traitement hormonal de type estro-progestatif est établie par plusieurs études épidémiologiques, surtout si le mode d'administration est continu ; probablement car le THS empêche l'involution normale du tissu mammaire en postménopause (persistance des lobules de type 2). Ceci est positif car ce type de cancer est de meilleur pronostic que les cancers canalaire.

2.4. Effets des THS sur la densité mammaire et la fiabilité des mammographies.

La densité mammaire va dépendre de l'atténuation du faisceau de Rayon X au travers des constituants du parenchyme mammaire constitué du tissu graisseux, du tissu glandulaire et du stroma conjonctif. La graisse est radio-transparente, donc noire et les tissus glandulaire et fibro-conjonctif sont radio-opaques, donc blancs sur la mammographie .

Cette densité varie de façon physiologique en fonction de l'âge, du cycle menstruel, de la grossesse, de la lactation mais également de facteurs exogènes hormonaux ou non.

Elle se modifie en fonction des évènements hormonaux de la vie : elle augmente en phase prémenstruelle en raison de la congestion lobulaire associant un œdème du stroma intra-lobulaire et des sécrétions dans la lumière des acini distendus. C'est pourquoi il est conseillé de faire les mammographies en début de cycle. Pendant la grossesse la stimulation progestative augmente la taille et la consistance des seins : apparition de nouveaux acini et augmentation de volume des lobules, hypersécrétion, hypervascularisation, et œdème du tissu glandulaire [68].

L'involution débute vers 30-35 ans, mais elle est variable selon les femmes et asymétrique. On retrouve des seins denses à tous les âges. Cette involution évolue en

deux étapes : avant la ménopause il se produit une atrophie de l'épithélium glandulaire et une régression des lobules et des acini, puis après la ménopause les structures sont remplacées par du tissu graisseux avec une ectasie des canaux qui se remplissent parfois de mucus.

La densité mammaire est évaluée sur les mammographies : la densité optique va dépendre de la densité du tissu mammaire mais également des conditions de lecture. Elle peut être mesurée en pourcentage de tissu dense ou par évaluation de la structure mammaire (apparence et étendue du tissu dense). Différentes méthodes de quantification ont été proposées. Wolfe a développé une évaluation qualitative de la densité mammaire en quatre catégories correspondant à un risque relatif de cancer du sein indépendamment des autres facteurs de risque : N1, seins essentiellement graisseux; P1 et P2, seins de densité fibre-glandulaire croissante, inférieure(P1) ou supérieure(P2) au quart du sein; DY, densité mammaire diffuse ou nodulaire. Les risques de cancer du sein sont importants et très importants dans les groupes P2 et DY. Tabar a proposé une classification basée sur les corrélations radio-anatomiques en cinq catégories : le groupe 1 correspond au stade N1 de Wolfe pour des femmes jeunes avec des seins graisseux, le 2 au stade N1 pour les femmes âgées avec des seins graisseux, le 3 au stade P1 avec ectasies galactophoriques, le 4 au stade P2 et le groupe 5 au stade DY de Wolfe. Plus récemment la classification BIRADS a proposé une évaluation architecturale équivalente à la classification de Wolfe : BI-RADS 1, seins presque entièrement graisseux; BI-Rads 2, structures fibro-glandulaires denses dispersées; BI-Rads 3, seins denses et hétérogènes; BI-Rads 4, seins extrêmement denses [68].

Il n'a pas été établi de lien direct entre la densité mammaire et le risque de cancer du sein, mais on constate quand même que ce risque augmente en même temps que la densité mammaire. Boyd et coll. ont montré que le risque de cancer du sein augmente de 1,8 pour les seins peu ou pas denses à 6,05 (IC 95%= 2,82-12,97) pour des seins très denses [71]. Ce dernier résultat était obtenu par une évaluation subjective par des radiologues alors que le résultat de 4,04 (IC 95%= 2,12-7,69) était obtenu par une méthode quantitative par lecture informatisée.

La majorité des auteurs s'accorde sur l'effet masquant des seins denses et sur le taux important de cancers d'intervalle. Il est par contre établi par de nombreuses études qu'une densité mammaire importante affecte la sensibilité des mammographies, pouvant ainsi entraîné un retard de diagnostic. Carney et coll. ont trouvé une sensibilité pour les mammographies de seins gras de 87%, alors qu'elle n'est que de 62,9% pour les seins denses [72]. Les études de Rosenberg et Mandelson retrouvent des résultats similaires [73,74]. Sala et coll. ont montré que, dans ce cadre, les tumeurs diagnostiquées sont moins bien différenciées, de grade 3 [75]. Ce résultat pourrait révéler soit un développement plus rapide de ces tumeurs dans un sein dense, soit une perte de sensibilité de la mammographie, à l'origine d'un retard diagnostic et de plus de cancers d'intervalle.

Le THS a deux effets sur la densité mammaire : il augmente la densité de façon réversible chez environ une femme sur cinq pour un THS prescrit en début de ménopause et il empêche ou retarde l'involution adipeuse de la glande mammaire [69,70]. D'ailleurs l'étude prospective de Chritodoulakos sur 121 femmes en post-ménopause sur un an où ont été comparé trois THS différents à un groupe contrôle montre une augmentation de la densité mammaire et aucune involution parenchymateuse dans les groupes des femmes traitées, alors que dans le groupe non-traité, 25% des patientes présentaient un éclaircissement des seins [76].

En augmentant la densité mammaire le THS entraîne des difficultés de lecture des mammographies. Black et coll. ont mis en évidence une diminution de la spécificité (92% avec traitement contre 95% sans traitement). La conséquence est 30% de suivis et 80% de biopsies en plus. Ils montrent aussi une diminution de la sensibilité (69% avec traitement contre 94% sans traitement), conduisant à un non-diagnostic d'un certain nombre de cancer du sein [77].

L'équipe du Dr Seradour a évalué les résultats de la campagne de dépistage des Bouches du Rhône, basée sur la seule mammographie en deux incidences obliques tous les trois ans. Dans ces conditions, le THS s'accompagne d'une augmentation des cancers d'intervalle, 3,5 fois plus fréquents la première année avec traitement que sans

[78]. C'est pourquoi en France, dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, en cas de sein dense et de lecture difficile d'autres examens comme l'échographie sont utilisés.

L'effet des différents types de traitement hormonaux a été évalué par Greendale et coll. grâce à un essai randomisé évaluant la densité mammaire après estrogéno-thérapie seule ou associée à du MPA ou de la progestérone micronisée contre placebo [79]. Les résultats montrent une augmentation de la densité de 3 à 5% ($p < 0,002$) pour les traitements combinés sans différence significative entre les différentes formules continues ou séquentielles. L'estrogénothérapie seule n'a pas d'effet significatif ($p = 0,241$). D'autres études ont confirmé cette augmentation de densité surtout en cas de traitement combiné [78,80].

Les traitements substitutifs uniquement estrogéno-progestatifs augmentent le risque de cancer du sein, entre autre en augmentant la densité mammaire et en empêchant l'involution mammaire normale. La sensibilité et la spécificité des mammographies sont moins bonnes. Les mammographies sont donc moins fiables sous traitement.

3. Le THS à l'heure actuelle.

3.1. Qui traiter et comment ?

3.1.1. Les recommandations de l'AFSSAPS et de l'ANAES.

La publication de plusieurs études récentes (HERS, WHI, MWS) ont conduit l'AFSSAPS à communiquer des recommandations de bonnes pratiques concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Les premières furent communiquées en janvier 2003 à la suite de la publication de l'étude WHI en 2002 et étaient basées sur les données cliniques et épidémiologiques antérieures. Elles rappelaient que : « les risques observés étant corrélés à la durée du traitement, les bénéfices du THS à court terme ne sont pas actuellement remis en cause par la communauté scientifique. » Ainsi, en cas de troubles climatiques, un THS peut être instauré à la dose minimale efficace si la patiente le souhaite, tant que dure la gêne. En ce qui concerne la prévention de l'ostéoporose, le THS garde un intérêt « dans la mesure où des facteurs de risque d'ostéoporose sont identifiés. »[81]

Lors de la publication de l'étude MWS et des analyses complémentaires de l'étude WHI, de nouvelles recommandations furent émises par l'AFSSAPS en décembre 2003, complétées en mai 2004 par un rapport d'orientation rédigé conjointement par l'AFSSAPS et l'ANAES, après une journée d'audition publique organisée le 27 avril 2004. Le rapport conclut à une augmentation du risque de cancer du sein, une absence de prévention cardio-vasculaire sous traitement et un rapport bénéfice/risque défavorable du THS dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique [82,83].

Les recommandations étaient donc les suivantes :

- « Chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de syndrome climactérique, ni de facteur de risque d'ostéoporose, l'administration d'un THS n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. »

- « Chez les femmes souffrant de troubles du climatère : le rapport bénéfice/risque du THS reste favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. »

L'AFSSAPS met l'accent sur l'obligation du médecin de fournir aux patientes des informations claires et précises sur le THS et d'attendre leur accord avant de débiter tout traitement. L'information doit être avant tout orale, accompagnée éventuellement d'un support écrit, redonnée si besoin et réactualisée si de nouvelles connaissances sur le sujet sont publiées.

- Après accord de la patiente, le THS doit être débuté à la dose minimale efficace, c'est-à-dire celle la plus faible capable d'effacer les symptômes de carence estrogénique et la durée de traitement préconisée est « la plus courte possible ». « Le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité. » Après un arrêt ou une diminution de la posologie du TSH d'un ou deux mois, le retour des symptômes de carence estrogénique font reprendre le traitement à la dose minimale efficace pour un an. L'absence de symptôme doit faire envisager l'arrêt du traitement. Le risque d'ostéoporose devra alors être évalué pour éventuellement débiter un traitement spécifique à visée préventive de la perte osseuse.

- « Dans la prévention de l'ostéoporose, le THS ne doit pas être prescrit en première intention. C'est seulement chez les femmes ayant un risque fracturaire élevé que l'administration d'un THS pourra être envisagée, si celles-ci présentent une intolérance à un autre traitement indiqué dans cette situation, et ce, après une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. » Cette recommandation a été légèrement élargie en octobre 2004 et plus récemment en janvier 2006 [84]. Le THS peut maintenant être prescrit aux femmes ménopausées entre 50 et 60, présentant des troubles climatériques et quand la densitométrie osseuse montre une ostéopénie ($-1 < T\text{-score} < -2,5$ DS) ou une ostéoporose ($T\text{-score} < -2,5$ DS), mais sans fracture .

- Les contre-indications au THS sont : les cancers du sein, les tumeurs estrogéno-dépendantes, les accidents thrombo-emboliques en court d'évolution, l'infarctus du myocarde, les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, les affections hépatiques aiguës ou chronique et les antécédents d'affections hépatiques jusqu'à normalisation des tests hépatiques, l'hypersensibilité à un principe actif ou à un excipient.

Nous pouvons dire de ces recommandations que l'AFSSAPS et l'ANAES pratiquent le principe de précaution. Malgré les critiques exprimées à l'encontre des études utilisées pour le rapport, les pouvoirs publics préfèrent réduire le champ de prescription du THS. Ils ne tiennent pas compte des critiques émises par le monde médical comme l'AFEM (Association française pour l'étude de la ménopause) et l'International Menopause Society qui sont pourtant des spécialistes du sujet ! La peur de ce qu'il pourrait arriver dessert l'intérêt des patientes.

Nous sommes souvent dépendants en France des études étrangères surtout lorsqu'il s'agit d'essais randomisés à cause du coût de ces études et du manque d'engagement des laboratoires pharmaceutiques. Le problème de ces essais et études est d'extrapoler les résultats à une population et des habitudes thérapeutiques différentes.

L'AFSSAPS et l'ANAES ne tiennent pas compte de ces observations, mais admettent qu'il manque des données sur les THS prescrits en France et en Europe et la nécessité d'études ultérieures.

« Des résultats sur les risques liés aux THS dans des populations de femmes ménopausées américaines et anglaises ont été publiés ces deux dernières années, qui remettent en question le rapport bénéfices/risques de ces produits. Aucun argument ne permet d'écarter que des effets similaires puissent être observés avec les produits et formes d'administration utilisés en France et sur la population de femmes françaises. La commission a donc tenu compte de ces études dans son analyse. Elle constate cependant un déficit d'études portant sur les effets à moyen et long termes des produits

utilisés en France et sur des échantillons de femmes françaises ou européennes. Elle encourage les autorités sanitaires à pallier cette déficience, au besoin en mettant à contribution les firmes pharmaceutiques qui commercialisent ces médicaments.

Trois aspects devraient faire l'objet de travaux (en fonction de la faisabilité des études) :

- l'éventuelle meilleure sécurité d'emploi de la voie d'administration extradiigestive, notamment vis-à-vis du risque cardio-vasculaire ;
- l'éventuelle meilleure sécurité d'emploi de certains types de progestatifs, par exemple de la progestérone naturelle vis-à-vis du cancer du sein ;
- le bénéfice à long terme des THS en termes de préservation du capital osseux et de diminution de l'incidence des fractures, comparé à celui des alternatives thérapeutiques. »

3.1.2. Avis de différents spécialistes.

De nombreux journaux médicaux ont demandé leur avis à différents spécialistes sur les études faisant polémique et les nouvelles recommandations de l'ANAES et de l'AFSSAPS. En majorité ils rappellent les limites et les biais des récentes études que nous avons détaillé dans la première partie. A propos des recommandations, ils les suivent hormis en ce qui concerne l'ostéoporose. D'ailleurs cette recommandation a déclenché des contestations et, dès le 3 et le 8 décembre 2003, l'International Menopause Society et l'AFEM ont exprimé leur désaccord [85].

Voici le communiqué de presse du Conseil d'Administration de l'AFEM le 8 décembre 2003 : « Le THS constitue le moyen le plus simple, le plus efficace et le moins coûteux de prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux, en particulier dans les années qui suivent la ménopause. Priver les femmes de cette possibilité de prévention représente un risque potentiel majeur pour la santé des femmes de notre pays. »

Les autres recommandations sont suivies et même certains professeurs vont plus loin. Les Prs Lopes et Tamborini conseillent bien-sûr de prescrire le THS à la dose minimale efficace mais également d'utiliser des ultra-faibles doses d'estrogènes et de prescrire la progestérone de façon séquentielle tous les 3 à 6 mois. Ils conseillent également de préférer les voies d'administration qui évitent le premier passage hépatique, afin de limiter la formation de métabolites qui se transforment par différentes voies en estradiol qui stimule la prolifération mammaire. L'utilisation de progestérone naturelle et de 17beta-estradiol doit être prioritaire en accord avec les résultats de l'étude E3N [86,87,88].

Tous sont en accord avec le devoir d'information des patientes sur le THS et les autres traitements de la ménopause, d'évaluer pour chacune d'elle le rapport bénéfice/risque et de leur laisser le choix du traitement.

3.1.3. Comment prescrire un traitement hormonal substitutif de la ménopause aujourd'hui ?

D'après les éléments précédents nous pouvons déterminer le déroulement des étapes préalables à la prescription d'un THS aujourd'hui.

A l'approche de la ménopause le médecin doit être sensible à la gêne que peuvent occasionner les troubles climatiques et en discuter avec ses patientes.

Si les symptômes causés par la carence estrogénique affectent de façon négative la vie quotidienne de ces patientes, le médecin doit alors leur expliquer les traitements possibles. Il doit expliquer le plus clairement possible les bénéfices et les risques des traitements hormonaux mais aussi des alternatives disponibles (Tibolone, SERMs, traitements symptomatiques des bouffées de chaleur, phytothérapie, homéopathie). Pour une meilleure compréhension des documents écrits peuvent être utilisés.

En ce qui concerne le cancer du sein, il doit expliquer que le THS augmente le risque mais qu'en l'absence de contre-indication le rapport bénéfice/risque reste favorable au traitement en cas de troubles climatiques. Il doit également rappeler les

autres facteurs de risque de cancer du sein : notamment le surpoids et le tabac et conseiller des règles hygiéno-diététiques.

Un interrogatoire précis des patientes doit être pratiqué à la recherche de contre-indications et des risques d'ostéoporose.

Nous avons vu le sur-risque de cancer du sein induit par une densité mammaire élevée. Or le THS a tendance à augmenter cette densité. Le médecin doit donc également pratiquer systématiquement une mammographie avant de débiter un traitement et en cas de densité mammaire très élevée préférer un traitement non-hormonal.

Le médecin doit ensuite laisser un temps de réflexion aux patientes. Si elles donnent leur accord, le traitement peut alors être prescrit.

Le traitement sera personnel à chaque patiente :

- en cas d'antécédent d'hystérectomie, un traitement par estrogènes seuls doit être prescrit.

- dans les autres cas, un traitement estrogéno-progestatif doit être utilisé pour éviter les cancers de l'endomètre.

- dans tous les cas il faut privilégier l'utilisation de 17beta-estradiol par administration cutanée et de progestérone naturelle micronisée, à la dose minimale efficace.

- le traitement doit être réévalué chaque année, éventuellement en le diminuant ou en l'arrêtant et dure tant que durent les symptômes de carence estrogénique. Un examen gynécologique est également pratiqué avec palpation mammaire, frottis cervico-vaginal et conseil de participation au dépistage mammographique national du cancer du sein ou de pratiquer une mammographie tous les deux ans si la précédente était normale.

L'étude MISSION « Ménopause : rISque de cancer du SeIn, mOrbidité et prévaleNce » est une étude historico-prospective, en cours actuellement [89,90]. Elle a pour objectif principal, dans un premier temps, de déterminer chez les femmes ménopausées suivies par des gynécologues, la prévalence du cancer du sein selon

qu'elles reçoivent ou non un THS de la ménopause (approche historique). Dans un deuxième temps, la création d'un observatoire permettra de déterminer l'incidence de cette pathologie (approche prospective). Elle a été conduite par 800 gynécologues volontaires chez 6871 femmes sélectionnées par tirage au sort, dont 3509 sous THS et 3362 non traitées [89,90].

Les premiers résultats ont été publiés récemment. Les femmes de la cohorte ont 60,7 ans en moyenne, avec une plus forte proportion de femmes obèses et de femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein dans le groupe non-traité (14,2% des non-traitées contre 7,9% des traitées; $p < 0,0001$ et 14,2% des non-traitées contre 10,8% des traitées; $p < 0,0001$). La majorité des femmes suivant un THS prennent les estrogènes par voie cutanée et pour celle prenant un progestatif : dans 37,4% des cas il s'agit de progestérone micronisée et dans 62,6% des cas d'un dérivé nor-prégnane ou prégnane.

Pour le cancer du sein, on observe une prévalence après la ménopause significativement plus faible dans le groupe sous THS après une durée moyenne de 8 ans de traitement, par rapport au groupe non-traité (0,62% contre 4,20%; $p < 0,0001$). On retrouve le même ordre de prévalence quel que soit le type de traitement. Une standardisation a été réalisée et permet de montrer une sur-incidence de cancer du sein dans le groupe non-traité par rapport à la population française de référence et une incidence non-statistiquement différente de la population française de référence dans le groupe sous THS. D'autres analyses ont confirmé que ces résultats étonnants ne sont pas dus à des défauts dans la conduite de l'étude.

On peut expliquer ces résultats par un effet patiente. En effet les patientes du groupe non-traité ont plus de facteurs de risque de cancer du sein que celles du groupe traité (âge, $IMC > 30$, ménopause tardive, antécédents de cancers gynécologiques et antécédents familiaux de cancer du sein). Il y a également un effet prescripteur puisque l'absence de prescription de THS chez les femmes du groupe non-traité est due à la prise en compte du rapport bénéfice/risque jugé défavorable compte-tenu de leurs antécédents.

Cette étude n'est pas d'un niveau de preuve maximal. Cependant ces premiers résultats permettent de mettre en avant les bonnes pratiques des gynécologues français qui prescrivent le THS à bon escient. Cette information est rassurante pour les femmes utilisatrices de THS qui ont été inquiétées par la polémique entraînée par la publication des études WHI et MWS.

La poursuite de cette étude pourra évaluer si l'absence de différence significative de l'incidence standardisée de cancer du sein par rapport à la population française de référence n'est dû qu'aux bonnes stratégies de prescription des gynécologues, ou également à l'utilisation d'un « THS à la française ».

3.2. Les alternatives au THS.

En cas de contre-indications au THS ou de refus d'une patiente à suivre ce type de traitement, d'autres molécules sont disponibles pour pallier les effets de la carence estrogénique due à la ménopause.

Il s'agit des traitements non-hormonaux des bouffées de chaleur, de la tibolone, des SERMs et des phyto-estrogènes.

3.2.1. Les traitements non-hormonaux des bouffées de chaleur.

La physiopathologie des bouffées vasomotrices est mal connue. Trois facteurs pourraient intervenir par des réactions en cascade : la carence estrogénique brutale, des anomalies du système de thermorégulation (disparition de la zone de neutralité thermique) et la libération excessive de deux neurotransmetteurs, l'épinéphrine et la sérotonine [91].

En France deux molécules ont une autorisation de mise sur le marché : la bêta-alanine (Abuféne*) et le véralipride (Agréal*).

La première est un amine-acide qui s'oppose à la décharge brutale d'histamine, d'où son action inhibitrice des bouffées de chaleur. Il n'a pas d'activité anti-histaminique pure, ce qui explique son absence d'effet sédatif et son activité périphérique. Son mécanisme d'action est encore mal établi. La diminution des bouffées vasomotrices a été montrée après trois semaines de traitement et se majore avec la durée de la prise [92].

La seconde est un dérivé benzamide ayant une action anti-dopaminergique. Plusieurs études, publiées au moment de sa commercialisation montrent une efficacité sur les bouffées de chaleur de 65 à 90%, mais aussi une efficacité sur l'insomnie et les troubles de l'humeur [93,94].

D'autres molécules peuvent être utilisées dans ce contexte mais elles n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché.

Deux drogues anti-hypertensives ont été évaluées pour le traitement des bouffées de chaleur, la méthyl-dopa (Aldomet*) et la clonidine (Catapressan*).

La gabapentine (Neurontin*) a également entraîné une diminution des troubles vasomoteurs majoré par l'augmentation de la posologie.

Quelques essais cliniques, menés le plus souvent chez des femmes avec cancer du sein traitées ou non par Tamoxifène ont montré une efficacité modérée des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) comme la venlafaxine (Effexor*), la paroxétine (Deroxat*) ou la fluoxétine (Prozac*). Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer leur action par l'intermédiaire des récepteurs à la sérotonine: 5-HT_{2a} (hyperthermisants) et 5-HT_{1a} (hypothermisants) [91].

3.2.2. La Tibolone.

La tibolone (Livial*) est un stéroïde d'action sélective, progestatif dérivé de la 19-nortestostérone. Son originalité est de se transformer en plusieurs métabolites aux propriétés estrogénique, progestative et androgénique. Son activité est liée à son métabolisme hépatique et intestinal rapide et totale.

Il s'agit d'une pro-drogue métabolisée en deux principes actifs estrogéniques (3alpha-hydroxytibolone et 3bêta-hydroxytibolone) et un delta4keto isomère progestatif et androgénique. Les métabolites circulants sont sulfatés et activés par les sulfatases des cibles tissulaires. Il existe une variabilité intra et inter-individuelle importante de l'ordre de 30 à 40% [95].

Effets cliniques :

-sur le syndrome climatérique : l'efficacité de la tibolone a été démontrée par plusieurs études avec un effet secondaire significatif, une prise de poids plus importante. Il y a également une amélioration de la libido et de la sexualité [96,97,98].

-sur le tissu mammaire : elle entraîne moins de mastodynies que le THS et le risque de cancer du sein est moindre. L'étude de Franke, évaluant in vitro sur des cellules MCF-7 l'effet de différentes hormones sur la prolifération et l'apoptose cellulaire montre un rapport apoptose/mitose favorable pour la tibolone [45]. La tibolone n'augmente également pas les densités mammaires mammographique d'après les études de Lundström et de Valdivia [99,100].

-sur l'endomètre : la tibolone n'entraîne pas de stimulation estrogénique sur l'endomètre et donc moins de saignements per-thérapeutiques que sous THS.

-sur le tissu osseux : la revue de Moore montre une efficacité comparable à celle des THS, bien qu'actuellement aucune donnée fracturaire ne soit disponible [101].

-sur le métabolisme lipidique : la tibolone diminue les triglycérides de 20%, le cholestérol total de 5 à 10%, le HDL cholestérol de 20 à 40%, la lipoprotéine a et ne modifie pas le LDL cholestérol.

Plusieurs études prospectives sont en cours pour évaluer l'effet de la tibolone sur l'ostéoporose, les tissus cardio-vasculaires ou encore sur les dysfonctions sexuelles (LIFT,OPAL,LIBERATE,THEVES,LISA). Malheureusement l'étude LIFT a été arrêtée précocement en raison d'une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux. Elle montrait aussi une diminution de 50% des fractures vertébrales.

La tibolone apparaît donc particulièrement intéressante chez les femmes présentant des effets secondaires des THS (mastodynies, métrorragies) et par ses effets spécifiques sur la libido et les troubles de l'humeur. Cependant l'arrêt prématuré de l'étude LIFT diminue l'engouement pour cette molécule et pousse à attendre les résultats des études en cours pour avoir une meilleure idée des effets secondaires.

3.2.3. Les SERMs.

Le raloxifène est, comme le tamoxifène, ce qu'on appelle un «modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes» («*Selective Estrogen Receptor Modulator*» ou SERM). Le tamoxifène était mentionné auparavant comme anti-estrogène. C'est un SERM de première génération qui est devenu l'un des traitements adjuvants de référence dans la prise en charge du cancer du sein, malgré ses effets indésirables sur l'endomètre.

Le raloxifène est un benzothiophène non stéroïdien chimiquement apparenté au tamoxifène. C'est un SERM de deuxième génération. Ces deux médicaments se lient aux récepteurs aux estrogènes, et exercent sur ceux-ci, en fonction des tissus, des effets agonistes et antagonistes sélectifs. Les propriétés (agoniste, antagoniste) au niveau des récepteurs du raloxifène, du tamoxifène et de l'estrogène 17 β -estradiol au niveau de différents tissus sont reprises dans le tableau.

	Raloxifène	Tamoxifène	17 β -estradiol
Squelette	Agoniste	Agoniste	Agoniste
Foie	Agoniste	Agoniste	Agoniste
Sein	Antagoniste	Antagoniste	Agoniste
Endomètre	Antagoniste	Agoniste partiel	Agoniste

Les propriétés du raloxifène suggèrent qu'il pourrait exercer un effet d'épargne osseuse chez les femmes post-ménopausées, sans avoir les inconvénients de la stimulation au niveau du tissu mammaire et de l'endomètre propre aux estrogènes, et de l'effet agoniste partiel du tamoxifène au niveau de l'endomètre.

Les effets cliniques :

-sur le tissu osseux : le raloxifène, à la dose de 60 mg par jour, a un effet favorable sur les marqueurs biochimiques de la croissance osseuse ainsi que sur la densité osseuse au niveau des vertèbres lombaires, du col du fémur et de la hanche. Ces effets du raloxifène sont toutefois moins marqués par rapport aux estrogènes [102].

- sur le syndrome climatérique : le raloxifène n'apporte aucune amélioration aux symptômes de carence estrogénique.

- sur l'endomètre : le raloxifène ne provoque aucune prolifération de l'endomètre.

- sur le tissu mammaire : avec le raloxifène, les douleurs et tensions mammaires (survenant chez environ 2 à 4% des femmes) ne semblent pas plus fréquentes que sous placebo. Une analyse des résultats de l'étude MORE, réalisée chez des femmes avec une ostéoporose avérée, a montré une diminution importante du risque de carcinome mammaire invasif avec le raloxifène administré pendant 40 mois (valeur médiane) : risque relatif de 0,24 [intervalle de confiance à 95% 0,13-0,44]. Pour prévenir un cancer du sein, 126 femmes devraient être traitées pendant 40 mois. Cette diminution du risque avec le raloxifène n'est valable que pour le carcinome mammaire invasif sensible aux récepteurs d'estrogènes, et non pour le carcinome mammaire non sensible aux récepteurs d'estrogènes. L'effet sur le risque de cancer du sein chez des femmes traitées par le raloxifène pendant plus de 40 mois n'est pas connu [102,103].

- sur le métabolisme lipidique : le raloxifène diminuerait le LDL cholestérol sans modifier le HDL et les triglycérides.

- sur le risque thrombo-embolique : il est augmenté sous raloxifène, comparable au risque induit par le THS.

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'antécédents de thrombose veineuse profonde ou de thrombo-embolie, d'insuffisance hépatique (y compris de cholestase),

d' insuffisance rénale grave, de carcinome mammaire ou endométrial ainsi qu' en présence d' hémorragies utérines inexplicées.

Compte-tenu de ces éléments le champ de prescription du raloxifène est étroit. Il peut être une alternative au THS et aux traitements spécifiques de l'ostéoporose si ceux-ci sont contre-indiqués ou mal supportés.

3.2.4. Les phyto-estrogènes et autres médecines douces.

Découverte en Australie dans les années 1960, l'activité estrogénique de certaines plantes a rapidement suscité l'intérêt des chercheurs. La proximité chimique de ces composés avec les estrogènes féminins laissait penser que leur activité sur le corps humain serait sensiblement comparable aux hormones féminines.

Les phytoestrogènes autrement appelés isoflavones ou lignanes sont naturellement présents dans le soja, le thé, les pois chiches mais aussi les céréales, les fruits ou les graines de légumineuses. Mais de nombreuses préparations contenant ces produits prétendent lutter efficacement contre certains problèmes liés à la ménopause, les troubles du climatère (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) et la sécheresse vaginale notamment.

Actuellement, les produits les plus couramment commercialisés à destination des femmes ménopausées sont des comprimés à base de soja. Ils peuvent également contenir du yam et d'autres substances ayant des propriétés variées : du complexe vitaminique aux anti-radicalaires.

Mais ces produits sont considérés comme des compléments alimentaires et ne subissent donc pas les contrôles réservés aux médicaments. Quand un laboratoire désire mettre sur le marché un médicament, il doit soumettre un dossier complexe et attendre l'autorisation de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, ancienne agence du médicament) pour commercialiser son produit. Cela sous-entend des exigences fortes au niveau de la préparation du médicament, mais aussi des contrôles de conformité et de sécurité du produit vendu.

D'après les études disponibles sur le sujet les phyto-estrogènes :

-n'ont pas d'effet sur les troubles du climatère.

-pourraient avoir un effet bénéfique limité sur l'ostéoporose.

-pourraient avoir un effet bénéfique limité sur la perte des fonctions cognitive.

-ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme et même diminuent ce risque chez les asiatiques. D'autres études sont nécessaires pour approfondir ces résultats.

-augmentent les besoins en hormone thyroïdienne en cas d'hypothyroïdie.

L'AFSSA et l'AFSSAPS ont d'ailleurs publié en mars 2005 un rapport recommandant la prudence quant à la consommation excessive de phyto-estrogènes [104].

« Du point de vue de la sécurité, on n'observe pas d'effet indésirable de toxicité générale jusqu'à 1 mg/kg pc/j. Les données sont insuffisantes pour conclure au delà de cette dose.

L'exposition à différents âges de la vie montre que :

- pour les nourrissons, les études humaines disponibles sont très insuffisantes mais les études animales convergent et conduisent à recommander de limiter l'apport en phyto-estrogènes dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite à base de protéines de soja à 1 mg/L de préparation reconstituée. De même, il faut veiller à limiter l'exposition *in utero*.

- en terme de carcinogénicité, les études chez l'animal montrent une différence de sensibilité en fonction de la période d'exposition et conduisent à recommander un apport limité en phyto-estrogènes chez les personnes présentant un cancer hormonodépendant ou des antécédents de ce type de cancer.

Enfin, des études de sécurité réalisées selon les bonnes pratiques devraient être menées pour compléter ces conclusions. »

D'un point de vue général, les phyto-estrogènes ont bien des effets estrogéniques mais ces effets apparaissent différents de ceux du 17 β -estradiol. Ils ont aussi d'autres effets. Les effets génomiques et non génomiques des produits purs doivent être précisés par des études approfondies. Leur utilisation en tant qu'alternative au THS est donc très limitée.

D'autres plantes utilisées en phytothérapie peuvent permettre un bénéfice pour des symptômes précis (huiles essentielles de menthe poivrée et de cyprès pour les bouffées de chaleur, valériane pour les troubles du sommeil...).

L'homéopathie peut aussi être un recours pour certaines patientes. La consultation d'un homéopathe permettra une prescription personnalisée adaptée aux symptômes de la ménopause, à la personnalité de la patiente et à son historique médical.

3.3. Le suivi des patientes sous THS doit-il changer ?

3.3.1. Le dépistage mammographique standard est-il suffisant pour les patientes sous THS ?

En France le dépistage du cancer du sein est organisé. Un courrier personnalisé est envoyé tous les 2 ans aux femmes âgées de 50 à 74 ans par une structure de gestion départementale ou régionale (financée principalement par l'Assurance maladie, par l'Etat et dans certains départements le Conseil général). Il invite les femmes à un examen clinique des seins et une mammographie (deux incidences par sein : face et oblique). Cet examen est pris en charge à 100% et est effectué chez le radiologue choisi par la patiente parmi une liste de spécialistes agréés. Tout cliché négatif ou bénin est relu par un second radiologue. Un bilan diagnostique immédiat est pratiqué en cas d'anomalie. Le médecin traitant et/ou le gynécologue, alors prévenus, assurent généralement le suivi.

Dans la deuxième partie, plusieurs études ont mis en évidence que le THS quel qu'il soit augmente la densité mammaire et ainsi rend les mammographies moins sensibles et moins spécifiques. Il en résulte des cancers d'intervalle. On pourrait donc penser que chez les femmes suivant un traitement hormonal substitutif, la fréquence des mammographies devrait être plus courte.

Cependant l'une des hypothèses expliquant le meilleur pronostic des cancers du sein des femmes sous THS est le meilleur suivi clinique et radiologique de ces femmes. Ainsi les cancers sont diagnostiqués plus tôt, à un stade moins avancé.

Plusieurs équipes conseillent d'arrêter le traitement quelques semaines avant la mammographie pour diminuer la densité mammaire et améliorer sa fiabilité [69]. L'étude de Colacurci et coll. est une étude prospective sur 97 femmes ménopausées traitées par estradiol transdermique et par acétate de normégestrol de façon séquentielle ou par estradiol transdermique seul en continu comparées à un groupe de patiente non-traitées [105]. Les densités mammaires sont évaluées sur une mammographie avant traitement, une après 12 mois de traitement continu, et une dernière après trois semaines d'arrêt du traitement hormonal. Dans le groupe estro-progestatif 7 patientes sur 19 et dans le groupe estrogène seul 4 sur 19 avaient une sur-densité mammaire significative après 12 mois de traitement. Après trois semaines d'arrêt, cette sur-densité n'était plus apparente, que chez une seule femme dans chaque groupe. A cette étude optimiste il faut opposer celle qui concerne l'examen des faux positifs de la MWS [106]. Le risque relatif d'excès de rappels chez les patientes sous THS est de 1,63. Après 6 mois et 2 ans d'arrêt de traitement, ce risque passe à 1,41 et à 1,22. On peut donc conclure que le retard d'involution de la glande mammaire, dû au traitement hormonal, met plusieurs années à disparaître. L'arrêt du traitement hormonal ne va donc pas effacer en quelques semaines l'effet du THS sur la densité mammaire et la pratique d'une interruption avant la mammographie reste discutée.

Les femmes prenant un THS sont en général mieux suivies cliniquement que les femmes non-traitées et participent au dépistage organisé du cancer du sein, sans doute parce qu'elles sont mieux informées. Cependant il ne faut pas hésiter à rapprocher les mammographies en cas de doute et si la densité mammaire est

importante. Pour l'instant l'intérêt de l'arrêt du THS pour améliorer la fiabilité de la mammographie est en question et demande des études complémentaires pour juger de son efficacité.

3.3.2. Le dosage de l'estradiol libre.

Plusieurs études, essais randomisés ou études prospectives ont analysé les taux des hormones sexuelles dans le plasma en fonction de la prise d'un traitement substitutif de la ménopause ou non. Globalement les résultats montrent sous traitement une augmentation des concentrations sanguines d'estradiol, de SHBG (sexhormone binding globulin) et d'estradiol libre et une diminution de la concentration de testostérone libre [107-110].

Il a également été mis en évidence que de fortes concentrations sanguines en estrogène et testostérone sont associées à un risque élevé de cancer du sein chez des femmes ménopausées n'utilisant pas de THS [111,112].

Une étude récente publiée en 2005 a essayé d'analyser le lien entre l'augmentation du taux de ces hormones par un THS et le risque de cancer du sein [113]. Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée grâce à la cohorte américaine Nurses'Health Study. Des échantillons sanguins ont été collectés de 1989 à 1990. Au cours du suivi 446 femmes ont développé un cancer du sein et ont été appariées à 459 témoins traités par THS. Les concentrations de ces témoins ont ensuite été comparées à 363 participantes non-utilisatrices de THS.

Les résultats sur les concentrations plasmatiques des différentes hormones sont comparables aux études existantes. Pour les femmes traitées par THS le risque de cancer du sein augmente avec l'augmentation du taux d'estradiol libre, surtout pour les cancers récepteurs positifs : le risque relatif passe de 1,7 à 2,0 avec $p=0,02$ (p significatif $<0,05$) pour un taux d'estradiol libre passant de 0,17 à plus de 0,28pg/ml. Pour les femmes non-traitées, les études existantes rapportent en moyenne une augmentation du risque de 30% pour l'estradiol libre. On peut donc conclure que le

traitement hormonal de la ménopause influe sur le lien entre les dosages d'estradiol libre et le risque de cancer du sein.

Une augmentation des concentrations de testostérone libre et de SHBG est aussi associée au risque de cancer du sein : la première augmente le risque et la seconde le diminue. Cependant ces derniers résultats sont similaires à ceux trouvés chez les femmes non-traitées. Le traitement hormonal substitutif n'influence donc pas le lien entre les dosages de testostérone libres et de SHBG et le risque de cancer du sein.

Cette étude n'est pas d'un très bon niveau de preuve et présente des limites. Elle met cependant en évidence une relation entre le risque de cancer du sein et la concentration en estradiol libre chez les femmes traitées par THS.

La validation de ces résultats par de nouvelles études pourrait conduire à l'identification de facteurs endocrinologiques comme l'estradiol libre, dont le dosage permettrait de surveiller le risque de cancer du sein chez les femmes utilisatrices de THS.

3.4. Evolutions de la prescription du THS.

3.4.1. Les ultra-faibles doses de THS.

Depuis quelques années, plusieurs études ont essayé d'évaluer l'intérêt des ultra-faibles doses d'estrogènes et de progestérone dans le traitement de la ménopause. Ce sont des doses estrogéniques inférieures ou égales à la moitié de la dose habituelle qui ne sont pas associées à de la progestérone en général. S'ils sont associés la progestérone est prescrite par séquences de 14 jours deux fois par an.

Ces doses moindres de THS prennent d'autant plus d'intérêt depuis les recommandations de l'AFSSAPS et de l'ANAES qui recommandent l'utilisation de THS à la « dose minimale efficace ».

Quelques études d'observation ont évalué l'efficacité de ces faibles doses sur les symptômes de la ménopause et ont montré une diminution significative des bouffées de chaleur pour les femmes traitées par estrogènes seuls à la fois par voie orale ou transdermique. De plus l'association d'un progestatif augmente l'efficacité en terme de diminution des bouffées de chaleur [114].

Ces ultra-faibles doses ont démontré leur efficacité à prévenir la perte osseuse du point de vue densitométrique. D'ailleurs un patch délivrant 0,14µg d'estradiol vient d'obtenir son AMM aux USA dans cette indication [115].

Il ne semble pas y avoir d'effet délétère sur l'endomètre malgré l'absence de progestatif ou son administration seulement semestrielle.

L'effet sur l'incidence des cancers du sein n'a pas été clairement étudié, mais on ne peut que penser que les ultra-faibles doses entraînent moins de prolifération du tissu mammaire et donc moins de mécanisme d'oncogénèse.

Ces résultats positifs à la fois sur le syndrome climatérique et la protection osseuse augurent à la prescription de très faibles doses de THS un bel avenir. Cependant de nouvelles études sont nécessaires pour évaluer plus précisément leurs effets bénéfiques sur les symptômes de la carence estrogénique et sur le risque fracturaire par rapport à d'autres traitements. Les ultra-faibles doses doivent également confirmer leur absence d'effet délétère sur le système cardiovasculaire, sur le sein et l'endomètre : des études sur des durées plus importantes doivent être menées pour pouvoir revendiquer cette innocuité.

3.4.2. Les voies d'administration cutanées.

Les voies d'administration cutanées sont déjà très utilisées en France et en Europe. Ces systèmes permettraient aux estrogènes d'agir en évitant le premier passage hépatique. Ainsi ils ne seraient pas métabolisés par le cytochrome P450 qui produit des métabolites carcinogènes.

Nous avons vu dans la deuxième partie que les résultats des études sont contradictoires et que de nouvelles études sont nécessaires pour les approfondir.

Malgré tout ces modes d'administration ont un avenir certain et sont conseillés par de nombreux professeurs, notamment le Pr Brettes lors de son intervention au dernier congré de l'AFEM.

3.5. Place du THS parmi les autres facteurs de risque de cancer du sein.

L'origine des cancers du sein est multifactorielle. Ils se développent sur un tissu qui subit des modifications cycliques au cours de la vie génitale, sous l'influence de facteurs hormonaux, génétiques, nutritionnels, environnementaux et médicamenteux [116,117]. Des données physiologiques et épidémiologiques permettent de retenir un certain nombre de facteurs de risque :

- **Âge** : l'incidence croît régulièrement avec l'âge. D'ailleurs 56% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont plus de 60 ans. L'âge s'accompagne à la fois d'une augmentation de l'expression des gènes de l'aromatase qui permet de transformer les androgènes en estrogènes, et de la réceptivité des récepteurs aux estrogènes de type A, promoteurs de la prolifération cellulaire. Le tissu mammaire devient donc plus sensible aux estrogènes. Ces phénomènes sont probablement liés à la privation hormonale brutale au moment de la ménopause.

- **Antécédents personnels de cancer du sein** : 10% des femmes ayant été traitées pour un cancer du sein présentent ultérieurement un second cancer dans le sein controlatéral.

- **Antécédents familiaux** surtout du côté maternel, surtout en périménopause : le risque est multiplié par 2 à 6 en cas d'atteinte d'une sœur ou de la mère et par 15 si la sœur et la mère sont atteintes. En cas d'histoire familiale faisant évoquer une prédisposition, on peut rechercher des marqueurs génétiques tels que BRCA1-2 et parfois une mutation sur p53, gène de stimulation de l'apoptose. La mutation des gènes de prédisposition BRCA1-2 est responsable d'une large proportion de cancer du sein familiaux et de cancer de l'ovaire. La prévalence de la mutation est de 0,12% dans la population générale et de 12,8 à 16% dans les familles à haut risque (plus de 3 cancers du sein ou de l'ovaire). Cette mutation provoque une perte d'expression du récepteur à la progestérone de type B. La prédominance de l'isoforme A du récepteur contribue alors à un dérèglement hormonal, favorable au développement d'un cancer.

- **Radiations ionisantes** : le risque est fonction de la dose. Nul pour les mammographies, il augmente linéairement entre 1 et 20 Gy.

- **Facteurs de mode de vie et environnementaux :**

L'obésité entraîne un doublement du risque de cancer du sein. Du fait de l'activité aromatase augmentée dans les adipocytes périphériques, l'élévation des concentrations d'estrone expose le tissu épithélial à l'effet prolifératif des estrogènes. De plus les concentrations des facteurs de croissance sont augmentées favorisant aussi la prolifération cellulaire par l'intermédiaire des récepteurs de membrane. Ce sur-risque n'est pas très important mais touche un grand nombre de femmes, dont le niveau nutritionnel est trop élevé du fait d'un excès calorique, d'une mauvaise hygiène de vie et d'une sédentarité marquée. De plus l'obésité augmente le risque de récurrence et diminue la survie après traitement.

Les facteurs nutritionnels influent également sur le risque de cancer du sein. De nombreux épidémiologistes ont comparé les habitudes alimentaires occidentales où le risque est élevé à celles des femmes asiatiques où le risque est beaucoup plus faible. Il est établi que, par rapport aux occidentales, les concentrations d'estrogènes circulants au cours de leur vie sont inférieures de 15 à 30% avec des cycles menstruels plus longs

et moins ovulatoires. Leur alimentation équilibrée utilisant peu de matière grasse et peu d'hydrate de carbone ainsi que la rare consommation d'alcool et de tabac peut expliquer ces différences. De plus les obésités sont rares et la pratique sportive est maintenue jusqu'à un âge avancé. Même si l'on admet que les prédispositions génétiques au cancer du sein chez les asiatiques puissent être moins marquées que chez les occidentales, il n'en demeure pas moins que les facteurs nutritionnels pris globalement jouent probablement un rôle majeur de protection contre le cancer du sein.

Le tabac augmente le risque de cancer du sein de façon variable en fonction du niveau d'estrogènes circulants et du stade de maturité de la glande mammaire. Chez les fumeuses « actives » le risque est lié à l'importance du tabagisme, RR=2,2 pour moins de 10 cigarettes par jour, RR=2,7 pour moins de 20 cigarettes par jours et RR=4,6 pour 30 cigarettes par jour.

L'alcool augmente d'autant plus le risque, que l'intoxication est débutée tôt : avant 45 ans, RR=1,8 et plus tard RR=1,5. L'éthanol agit en stimulant l'expression des récepteurs aux estrogènes de type A et en diminuant l'expression de BRCA1 un puissant inhibiteur de ce récepteur.

- Facteurs hormonaux :

1. Précocité des premières règles.
2. Ménopause tardive.
3. Nulliparité ou âge tardif de la première grossesse.
4. Hyperestrogénie relative ou insuffisance lutéale : mastodynie, irrégularités menstruelles, bouffées de chaleur.
5. Facteurs de risque liés aux mastopathies bénignes : seule la mastopathie fibrokystique (avec des kystes de plus de 3mm de diamètre), le papillome intra canalaire multiple et le carcinome lobulaire in situ prédisposeraient au cancer; les autres mastopathies (fibro-adénome, micro-kystes, adénose et papillome solitaire) ne prédisposeraient pas au cancer.
6. Contraception hormonale : globalement il n'y a pas d'augmentation du risque

chez les utilisatrices. Cependant, de nouvelles études mettent en évidence des sous-groupes à risque lors d'utilisation prolongée d'une contraception orale avant la première grossesse.

7. Allaitement : son rôle protecteur n'est pas retrouvé par tous.

8. Traitement hormonal de la ménopause : nous l'avons vu, il augmente modérément le risque.

Le sein est un tissu hormono-dépendant exposé au risque hormonal de la puberté à la ménopause, après laquelle un repos hormonal est normalement programmé. En l'absence d'estrogène, il acquiert une sensibilité élevée aux hormones. Compte-tenu du mode de vie occidental, les facteurs nutritionnels et la surcharge pondérale, ainsi que les facteurs de risque hormonaux favorisent la production d'estrogènes endogènes, favorisant les mécanismes d'oncogénèse.

Dans les conditions actuelles d'utilisation, le sur-risque exogène lié au THS paraît donc inévitable. Il reste toutefois modéré selon les données épidémiologiques globales.

Le THS occulte en réalité un véritable problème de santé publique, celui de l'obésité et du mode de vie à l'occidentale.

CONCLUSION

Cette revue de la littérature est plutôt rassurante.

Oui, le THS augmente le risque de cancer du sein, surtout lorsqu'il s'agit d'une association estro-progestative, qu'elle est prescrite en continu et que la durée du traitement est supérieure à 5 ans. Outre l'effet direct des hormones sur la prolifération cellulaire mammaire et la carcinogénèse, l'augmentation du risque est également liée à l'augmentation de la densité mammaire rendant plus difficile l'interprétation des mammographies.

Mais ce risque relatif est modéré : au maximum 1,8 en cas d'association d'un estrogène à un progestatif de synthèse. Par contre l'utilisation de façon séquentielle d'un estrogène et de progestérone naturelle ne l'augmente pas. De plus, les cancers du sein sous THS sont globalement de meilleur pronostic. Et, après 5 ans d'arrêt de traitement le risque de cancer du sein revient au niveau du risque de la population générale non traitée.

Il faut aussi souligner la bonne pratique des prescripteurs. Ils évaluent le rapport bénéfice/risque pour chaque patiente et ne prescrivent un THS qu'à celles qui ont le moins de facteur de risque.

Ces éléments contrebalancent les résultats des études qui remettaient en question l'intérêt du THS (HERS, WHI, MWS). En effet ces études ont évalué le risque de cancer du sein chez des populations présentant déjà des facteurs de risque et pour des traitements rarement utilisés en France. Elles sont donc difficilement extrapolables à la population des femmes françaises traitées.

C'est pourquoi de nouvelles études doivent être mises en oeuvre :

-En ce qui concerne le cancer du sein, l'absence de risque lié à l'association d'estradiol et de progestérone naturelle doit être confirmée et les caractéristiques du cancer (histologie, facteurs pronostic) évaluées lors de la prise d'un tel traitement.

-Le THS « à la française » doit être évalué dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. On sait que l'incidence des affections coronariennes augmente de façon significative après la ménopause, rattrapant celle des hommes [9]. L'effet protecteur du THS, confirmé par de nombreuses études d'observation a été remis en question par les essais HERS et WHI. Nous avons montré les failles de ces essais : notamment, la population âgée, majoritairement fumeuse et en surpoids et l'utilisation d'estrogènes conjugués équinés associés à un progestatif de synthèse. On peut donc supposer qu'un traitement composé d'estradiol et de progestérone naturelle, pris précocément n'a pas d'effet délétère et a plutôt un effet protecteur.

-La meilleure sécurité des voies d'administration extra-digestives et de l'utilisation d'ultrafaibles doses hormonales doit être confirmée, ainsi que leur intérêt dans la prévention de l'ostéoporose.

-Le bénéfice à long terme du THS en termes de préservation du capital osseux et de diminution de l'incidence des fractures est prouvé, mais doit être comparé aux alternatives thérapeutiques de cette affection.

Bien sûr la meilleure façon d'évaluer ces éléments est un essai randomisé. Malheureusement un essai est difficile à mettre en place et demande un budget important, que l'état et les firmes pharmaceutiques ne semblent pas disposés à donner.

Au début de ce travail nous avons envisagé de faire une étude retrospective sur les caractéristiques du cancer du sein sous THS. Nous avons été découragés par les statisticiens. Ce type d'étude n'aurait pas apporté de résultat significatif et une étude prospective demandait plusieurs années et de nombreux cas, la rendant difficilement réalisable dans le cadre d'une thèse de médecine générale.

Le THS garde donc toute son utilité et il ne faut pas en priver les femmes qui en ont besoin.

Par contre dans la prévention du cancer du sein, d'autres facteurs de risque doivent être pris en compte. Le surpoids et les habitudes alimentaires occidentales

augmente le risque et touche un beaucoup plus grand nombre de femmes. Les médecins doivent y être sensibilisés, afin de conseiller et d'aider leurs patientes à garder une bonne hygiène de vie.

Ils doivent également les encourager à pratiquer une activité sportive. La relation entre l'activité physique et l'incidence de cancer du sein a été analysée entre 1990 et 2002 parmi 90 509 femmes de la cohorte E3N, âgées de 40 à 65 ans en 1990 [118]. Les résultats publiés en janvier dernier ont montré une diminution du risque d'autant plus que l'activité physique est soutenue, même chez les femmes présentant des facteurs de risque. Pour une activité physique soutenue plus de 5 heures par semaine le risque relatif de cancer du sein est de 0,62 (0,49-0,78).

Cette thèse nous montre que la prise en charge des femmes au moment de la ménopause est complexe et que le THS garde une place prépondérante dans le traitement des troubles de la carence estrogénique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROZENBAUM H.
Les ménopauses. Villeurbanne : a.t.l. pour les laboratoires Duphar, 264p.
2. TAURELLE R., TAMBORINI A.
La ménopause. 2Ème édition. Paris : masson, 1997,1, 234p. (abrégés)
3. MC KINLAY SM., BRANDILLA DJ., POSNER JG.
The normal menopause transition.
Maturitas, 1992, 14, p.103-115
4. KOTTLER ML., GONFROY-LEYMARIE C.
Déterminisme génétique de la ménopause.
Association Française pour l'Etude de la Ménopause. Congrès (26, 2005, Paris).
Résumé des communications. Limoges (Malinvaud et Cie, 2005, 88)
5. OUZINIAN S., CHRISTIN-MAITRE S.
Qu'est-ce que la ménopause ?
Rev. Prat., 2005, 4, p.363-368
6. COUZINET B., MEDURI G., LECCE MG.
The postmenopausal ovary is not a major androgen producing gland.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, p.5060-6
7. LAUGHLIN GA., BARRET-CONNOR E., KIRTZ-SILVERSTEIN D. et al.
Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women : the
Rancho Bernardo Study.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85, p.645-651

8. BURGER H., DUBLEY AC., CUI J. et al.
A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 85, p.2832-2839
9. GORDON T., KANNEL WB., HJORTLAND MC.
Menopause and coronary heart diseases : the Framingham Study.
Ann. Int. Med., 1978, 89, p. 157-161
10. CHANSON P.
Historique du traitement hormonal substitutif de la ménopause.
Rev. Prat., 2005, 55, p.369-375
11. ZIEL HK., FINKLE WD.
Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens.
N. Engl. J. Med., 1975, 293, p.1167-1170
12. GRADY D., RUBIN SM., PELITTI DB.
Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women.
Ann. Intern. Med., 1992, 117, p.1016-1037
13. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 without breast cancer.
Lancet, 1997, 350, p.1047-1059
14. HULLEY S., GRADY D., BUSH T. et al.
Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.
J.A.M.A., 1998, 280, 7, p.605-613

15. Writing group for the WHI investigators.
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.
Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.
J.A.M.A., 2002, 288, 3, p.321-333
16. Million Women Study collaborators.
Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.
Lancet, 2003, 362, p.419-427
17. FOURNIER A., BERRINO F., RIBOLI E. et al.
Risque de cancer du sein dans la cohorte E3N-EPIC en fonction des différents types de
traitement hormonal substitutif.
Int. J. Cancer, 2005, 114, p.448-454
18. BARBER CA., MARGOLIS K., LUEPKER RV et al
The impact of the Women's Health Initiative on discontinuation of postmenopausal
hormone therapy : the Minnesota Heart Survey (2000-02).
J. women health, 2004, 13, p.975-984
19. LACHOWSKY M., ELIA D.
Actualités : résultats de l'étude AFEM-SOFRES-THERAMEX. « Ce qui a changé pour
les femmes ménopausées en 2005. »
Association Française pour l'Etude de la Ménopause. Congrès (26, 2005, Paris).
Résumé des communications. Limoges (Malinvaud et Cie, 2005, 88)
20. CHLEBOWSKY RT., HENDRIX SL., LANGER RD. et al.
Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy
postmenopausal women. The Women's Health Initiative randomized trial.
J.A.M.A., 2003, 289, 24, p.3243-3253

21. SANCHE-GARNIER H.
Le traitement hormonal substitutif de la ménopause : le point de vue de l'épidémiologiste.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.181-185
22. LE MG., PLU-BUREAU G.
THS et cancer du sein : le verdict est-il définitif ?
Ref. Gyn. Obst., 2003, 10, 2-3, p.3-7
23. FOURNIER A., CLAVEL F., HILL C.
Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein : commentaires sur les résultats de la Million Women Study.
B.E.H., 2004, 7, p.20-28
24. SHAPIRO S.
Effets du THS sur le risque de cancer du sein et des maladies cardio-vasculaires : la validité des preuves épidémiologiques.
Gyn. Obst. Fert., 2004, 32, p.382-390
25. ROZENBAUM H.
Cancer du sein et hormonothérapie substitutive dans l'étude du million de femmes. Analyse.
Pubmed, 2003.
26. THIS P.
THS et risque de cancer du sein.
Rev. Prat. Gyn. Obst., 2004, 83
27. THALABARD JC., PLU-BUREAU G.
THS : comment expliquer les apparentes contradictions entre les études ?
Rev. Prat., 2005, 55, p.372-373

28. HOFSETH LJ., RAAFAT AM., OSUCH JR. et al.
Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen + medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast.
J. Clin. Endoc. Metab., 1999, 84, 12, p.4559-4565
29. CHANG KJ., FOURNIER S., LEE TTY., DE LIGNIERE B.
Influence of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo.
Fertil. Steril., 1995, 63, 4, p.785-791
30. FOIDART JM., COLIN C., DENOO X., DESREUX J.
Estradiol and progesterone regulate proliferation of human breast epithelial cells.
Fertil. Steril., 1998, 69, 5, p.963-968
31. RUSSO J., LAREEF MH., TAHIN Q. et al.
17beta-estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells.
J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 2002, 80, p.149-162
32. PASQUALINI JR.
The selective estrogen enzyme modulators in breast cancer : a review.
Bioch. Bioph. Acta., 2004, 1654, p.123-143
33. NEWCOMB PA., TITUS-ERNSTOFF L.
Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk.
Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2002, 11, p.593-600
34. STAHLBERG C., PEDERSEN AT., LYNGE E.
Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe.
Int. J. Cancer, 2004, 109, p.721-727

35. THS : progestérone naturelle micronisée et estrogènes cutanés en vedette.
Quot. Med., 2005, cahier 2
36. ROZENBAUM H.
Progestatifs et sein.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.209-219
37. ROZENBAUM H.
Classification des progestatifs.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, supplément au 6, p.2-6
38. ESPIE M.
Progestatifs et sein.
Repeod. Hum. Horm., 2005, 18, supplément au 6, p.7-16
37. RUSSO J., RUSSO IH.
Developpement of the human brast.
Maturitas, 2004, 49, p.2-15
38. SHYAMALA G.
Progesterone signaling and mammary gland morphogenesis.
J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, 1999, 4, p.89-104
39. GROSHONG SD, OWEN GI, GRIMISON B.
Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone : rôle of the cyclin-
dependant kinase inhibitors, p21 and p27kip1.
Mol. Endo., 1997, 11, 11, p.1593-1607

40. CHETRITTE GS., THOLE HH., PHILIPPE JC. et al.
Dydrogesterone (duphaston) and its 20-dihydro-derivative as selective enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effect on sulfatase and on 17beta-hydroxysteroid-deshydrogenase (17beta-HSD) activity.
Anticancer Research, 2004, 24, p.1433-1438
41. CONNEELY OM., LYNDON JP.
Progesterone receptors in reproduction : functional impact of the A and B isoforms.
Steroids, 2000, 65, p.571-7
42. FORMBY B., WILEY TS.
Bcl-2, survivin and variant CD44 v7-v10 are downregulated and p53 is upregulated in breast cancer cells by progesterone : inhibition of cell growth and induction of apoptosis.
Mol. Cell. Bioch., 1999, 2002, p.53-61
43. KANDOUZ M., LOMBET A., PERROT JY. et al.
Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells.
J. Steroid. Bioch. Molec. Biol., 1999, 69, p.463-471
44. HURD C., KHATTREE N., ALBAN P. et al.
Hormonal regulation of the p53 tumor suppressor protein in T47D human breast carcinoma cell line.
J. Biol. Chem., 1995, 270, p.28507-28510
45. FRANKE HR., VERMES I.
differential effects of progestogens on breast cancer cell lines.
Maturitas, 2003, 4651, p.555-558

46. SHAIRER C., LUBIN J., TROISI R. et al.
Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk.
J.A.M.A., 2000, 283, 4, p.485-491
47. ROSS RK., PAGANINI-HILL A., WAN PC. et al.
Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk : estrogen versus estrogen plus progestin.
J. Nat. Cancer Inst., 2000, 92, 4, p.328-332
48. MAGNUSSON C., BARON JA., CORREIA N. et al.
Breast cancer risk following long-term estrogen-progestin replacement therapy.
Int. J. Cancer, 1999, 81, p.339-344
49. WEISS LK., BURKMAN RT., CUSHING-HAUGEN KL. et al.
Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk.
Obstet. Gynecol., 2002, 100, 6, p.1148-1158
50. OLSSON HL., INGVAR C., BLADSTROM A.
Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden.
Cancer, 2003, 97, 6, p.1387-1392
51. DESREUX J., KEBERS F., Noël A. et al.
Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cell apoptosis in vitro and in vivo.
Breast, 2003, 12, 2, p.142-149

52. DE LIGNIERES B., DE VATHAIRE F., FOURNIER S. et al.
Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a french cohort study of 3175 women.
Climacteric, 2002, 5, p.332-340
53. KIRSH V., KREIGER N.
Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada.
Cancer causes and control, 2002, 13, p.583-590
54. LI CI., MALONE KE., PORTER PL. et al.
Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer.
J.A.M.A., 2003, 289, 24, p.3254-3263
55. BONNIER P., BESSENAY F., SASCO AI. et al.
Impact of menopausal hormone replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer.
Inst. J. Cancer, 1998, 79, p.278-282
56. DELGADO RC., LOPEZ DML.
Prognosis of breast cancer detected in women receiving hormone replacement therapy.
Maturitas, 2001, 38, p.147-156
57. SACCHINI V., ZURRIDA S., ANDREONI G. et al.
Pathologic and biological prognostic factors of breast cancers in short and long-term hormone replacement therapy users.
Ann. Surg. Oncol., 2002, 9, 3, p.266-271

58. COBLEIGH MA., NORLOCK FE., OLESKE DM. et al.
Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer.
J.A.M.A., 1999, 281, 16, p.1528-1530
59. URSIN G., TSENG CC., PAGANINI-HILL A. et al.
Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer ?
J. Clin. Oncol., 2002, 20, 3, p.699-706
60. COLDITZ GA.
Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst., 1998, 90, 11, p.814-823
61. LI CI., ANDERSON BO., PORTER P. et al.
Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women.
Cancer, 2000, 88, 11, p.2561-2569
62. LI CI., WEISS NS., STANFORD JL. et al.
Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-age women.
Cancer, 2000, 88, 11, p.2570-2577
63. DALING JR., MALONE KE. et al.
Relation of regimens combined hormone replacement therapy to lobular, ductal and other histologic types of breast carcinoma.
Cancer, 2002, 95, 12, p.2455-2464

64. NEWCOMER LM., NEWCOMB PA., POTTER JD. et al.
Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of breast cancer by histologic type (United States).
Cancer Causes and control., 2003, 14, p.225-233
65. CHEN CL., WEISS NS., NEWCOMB P. et al.
Hormone replacement therapy in relation to breast cancer.
J.A.M.A., 2002, 287, 6, p.734-741
66. DU TOIT RS., LOCKER AP., ELLIS IO. et al.
An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast.
Eur. J. Surg. Oncol., 1991, 17, p.251-257
67. 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.
J.A.M.A., 1999, 281, 22, p.2091-2097
68. SEROR JY., SCETBON F., SCHEUER-NICO B. et al.
Densité mammaire : définition, évaluation, valeur prédictive.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.194-203
59. ANDRE G.
« Les densités mammaires » évolution sous traitements de la ménopause.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.204-208
70. BOUTET G., BOISSERIE-LACROIX M., TRILLAUD H.
Thérapeutiques hormonales de la ménopause : impact sur la densité mammographique.
J. Radiol., 2004, 85, p.1673-1686

71. BOYD NF., BYNG JW., JONG RA. et al.
Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast Screening Study.
J. Natl. Cancer Inst., 1995, 87, 9, p.670-5
72. CARNEY PA., MIGLIORETTI DL. et al.
Individual and combind effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography.
Ann. Intern. Med., 2003, 138, p.168-175
73. ROSENBERG RG., HUNT WC., WILLIAMSON MR. et al.
Effects of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity in Albuquerque, New Mexico.
Radiology, 1998, 209, 2, p.511-8
74. MANDELSON MT., OESTREICHER N., PORTER PL. et al.
Breast density as a predictor of mammographic detection : comparaisn of interval- and screen-detected cancers.
J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, p.1081-1087
75. SALA E., SOLOMON L., WARREN R. et al.
Size, node status and grade of breast tumours : association with mammographic parenchymal patterns.
Eur. Radiol., 2000, 10, p.157-161
76. CHRISTODOULAKOS GE., LAMBRINOUDAKI IV., PANOULIS KP. et al.
The effect of various regimens of hormone replacement therapy on mammographic breast density.
Maturitas, 2003, 45, 2, p.109-118

77. BLACK WC., FLETCHER SW.
Effects of estrogen on screening mammography : another complexity (editorial, comment).
J. Natl. Cancer Inst., 1996, 88, 10, p.627-634
78. SERADOUR B., ESTEVE J., HEID P., JACQUEMIER J.
Hormone replacement therapy and screening mammography : analysis of the results in the Bouches du Rhone programme.
J. Med. Screen., 1999, 6, p.99-102
79. GREENDALE GA., REBOUSSIN BA., SLONE S. et al.
Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density.
J. Natl. Cancer Inst., 2003, 95, 1, p.30-37
80. LAYA MB., LARSON EB., TAPLIN SH.
Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and the sensitivity of screening mammography.
J. Natl. Cancer Inst., 1996, 88, 10, p.643-9
81. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).
Recommandations sur le traitement hormonal de la ménopause.
Janvier 2003.
82. AFSSAPS
Mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause.
Décembre 2003.
83. Agence Nationale d'Acréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) et AFSSAPS.
Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation.
Mai 2004.

84. AFFSAPS
Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Actualisation.
Octobre 2004 et Janvier 2006.
85. ROZENBAUM H.
Recommandations de l'AFSSAPS et de l'ANAES. Position de l'AFEM.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.257-266
86. TAMBORINI A.
Ménopause : la nouveau THS.
Real. Gyn. Obst., 2005, 100, p.23-32
87. ELIA D.
Prise en charge de la ménopause, THS : les recommandations de l'AFSSAPS.
Gyn-info, 2004, 56, p.3-4
88. LOPES P.
THS : ce qui a changé dans notre pratique quotidienne.
Gyn-info, 2004, 56, p.5-7
89. CHEVALLIER T., DAURE JP., MICHELETTI MC. et al.
Méthodologie de l'enquête MISSION : Ménopause, risque de cancer du sein, morbidité
et prévalence.
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod., 2005, 34, 1, p. 658-665
90. DE REILHAC P., MARES P., ESPIE M.
Les premiers résultats de l'étude MISSION : prévalence du cancer du sein.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 7, p.2-4

91. DRAPIER-FAURE E.
Les traitements non-hormonaux des bouffées de chaleur.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.220-230
92. ROSECHE JC., BERNARDINI M., CROUZET P. et al.
Abufène 400mg et bouffées de chaleur. Etude en double aveugle versus placebo.
Rev. Prat., 1991, 153, p.2385-8
93. BOULOT P., VIALA JL.
Comparaison multicentrique veralipride versus placebo dans les bouffées de chaleur vasomotrices de la ménopause. Evaluation de la rémanence.
Rev. Franç. Gynecol. Obstet., 1998, 10, p.823-827
94. VERCELLINI P., SACERDOTE P., TRESPIDI L. et al.
Veralipride for hot flushes induced by a gonadotrophin-releasing hormone agonist : a controlled study.
Fertil. Steril., 1994, 62, p.938-942
95. COLAU JC.
Place de la Tibolone parmi mes thérapeutiques de la ménopause.
Reprod. Hum. Horm., 2005, 18, 5, p.231-236
96. HAMMAR M., CHRISTAU S., NATHORST-BOOS S. et al.
A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms.
B.J.O.G., 1998, 105, p.904-911

97. HUBER J., PALACIOS S., BERGLUND L. et al.
Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women.
B.J.O.G., 1998, 109, p.886-893
98. BACARAT EC., BARBOSA C., GIORDANO MG. et al.
A randomised, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone : effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability.
Climacteric, 2002, 5, p.60-69
99. LUNDSTROM E, CHRISTOW A., KERSEMACKERS W. et al.
Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density.
Am. J. Obst. Gyn., 2002, p.717-722
100. VALDIVIA I., CAMPODONICO I., RAPIA A. et al.
Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women.
Fertil. Steril., 2004, 81, p.217-223
101. MOORE RA.
LIVIAL : a review of clinical studies.
B.J.O.G., 1999, 106, 19, p.1-21
102. ETTINGER B.
Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-years randomised clinical trial.
J.A.M.A., 1999, 282, p.637-645

103. CUMMING SR.
The Effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women.
J.A.M.A., 1999, 281, p.2189-2197
104. AFSSA-AFSSAPS.
Rapport : sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation.
Recommandations.
Mars 2005.
105. COLARCUCI N., FORNARO F., CE FRANCISCIS P. et al.
Effects of a short term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density.
Fertil. Steril., 2001, 76, 3, p.451-5
106. BANKS E., REEVES G., BERAL V. et al.
Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme : results from the Million Women Study.
B.M.J., 2004, 328, 7451, 1291-2
107. KRAEMER GR, KRAEMER RR, OGDEN BW. et al.
Variability of serum estrogens among postmenopausal women treated with the same transdermal estrogen therapy and the effect on androgens and sex hormone binding globulin.
Fertil. Steril., 2003, 79, p.534-542
108. CORNER P., SODERQUIST G., SKOOG L. et al.
Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology.
Breast Cancer Res. Treat., 2003, 78, p.159-165

109. SLATER CC., ZHANG C., HODIS HN. et al.
Comparison of estrogen and androgen levels after oral estrogen replacement therapy.
J. Reprod. Med., 2001, 46, p.1052-6
110. GROWER BA., NYMAN L.
Associations among oral estrogen use, free-testosterone concentration and lean body mass among postmenopausal women.
J. Clin. Endoc. Metab., 2000, 85, p.4476-80
111. MISSMER SA., ELIASSEN AH., BARBIERI RL. et al.
Endogenous estrogen, androgen and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women.
J. Natl. Cancer Inst., 2004, 96, p.1856-65
112. ZELENIUCH-JACQUOTTE A., SHORE RE., KOENIG KL. et al.
Postmenopausal levels of estrogen, androgen and SHBG and breast cancer : long-term results of a prospective study.
Br. J. Cancer, 2004, 90, p.153-9
113. TWOROGER SS., MISSMER SA., BARBIERI RL. et al.
Plasma sex hormone concentrations and subsequent risk of breast cancer among women using postmenopausal hormones.
J. Natl. Cancer Inst., 2005, 97, 8, p.595-602
114. ARCHER DF.
Lower doses of oral estrogen and progestogens as treatment for postmenopausal women.
Sem. Reprod.Med., 2005, 23, 2, p.188-195

115. ELIA D.
les ultra-faibles doses de THS (UFD) : la pour et le contre.
Association Française pour l'Etude de la Ménopause. Congrès (26, 2005, Paris).
Résumé des communications. Limoges (Malinvaud et Cie, 2005, 88).
116. GOLDWASSER F.
Cancérologie, Onco-hématologie. Paris : Estem, 2003, 440p. (Med-line)
117. BRETTE JP., MATHELIN C.
Risque de cancer du sein chez la femme ménopausée : quelle est la part du traitement
hormonal de la ménopause parmi les autres facteurs de risque ?
Mt. Endoc. Reprod., 6, 2, p.109-117.
118. TEHARD B., FRIEDENREICH CM., OPPERT JM. et al.
Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer : results from
the E3N cohort study.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2006, 15, 1, p.57-64

TABLE DES MATIERES

<i>SOMMAIRE</i>	8
INTRODUCTION.....	11
<u>1.GENERALITES</u>	13
<u>1.1. Rappels sur la ménopause</u>	13
1.1.1. Définitions	13
1.1.2. Age de survenue de la ménopause	14
1.1.3. Les modifications hormonales de la ménopause	17
1.1.3.1. La péri ménopause	17
1.1.3.2. La post ménopause	18
1.1.4. Les conséquences cliniques de ces modifications hormonales	19
<u>1.2. Les différents traitements hormonaux substitutifs</u>	21
1.2.1. Les estrogènes	21
1.2.2. Les progestatifs	23
1.2.3. Les différents schémas thérapeutiques	23
1.2.4. Les associations estroprogestatives fixes	24
<u>1.3. Historique</u>	26
1.3.1. L'essor du traitement hormonal substitutif	26
1.3.2. La remise en cause du traitement hormonal substitutif	27
1.3.3. Evaluation et critiques de ces dernières études	29

<u>2. Traitement hormonal substitutif et risque de cancer du sein dans la littérature</u>	32
<u>2.1. Dans quelle mesure le type de traitement, le schéma thérapeutique ou la durée du traitement favorisent ils le risque ?</u>	32
2.1.1. Effets des estrogènes	32
2.1.2. Effets des progestatifs et des associations estroprogestatives	35
2.1.2.1. Action de la progésterone sur la croissance mammaire physiologique.....	35
2.1.2.2. Effets des progestatifs et des traitements estroprogestatifs sur le tissu mammaire en post ménopause	36
2.1.3. Effets des traitements séquentiels ou continus et des différentes voies d'administration	42
2.1.3.1. Les différents modes de traitement	42
2.1.3.2. Les différentes voies d'administration	43
2.1.4. Effets de la durée de traitement	44
<u>2.2. Les cancers du sein sous THS ont-ils un meilleur pronostic ?</u>	47
<u>2.3. Effets des THS sur l'incidence des différents types histologiques de cancer du sein</u>	49
<u>2.4. Effets des THS sur la densité mammaire et la fiabilité des mammographies</u>	52

<u>3. Le THS à l'heure actuelle</u>	56
<u>3.1. Qui traiter et comment ?</u>	56
3.1.1. Les recommandations de l'AFSSAPS et de l'ANAES	56
3.1.2. Avis de différents spécialistes	59
3.1.3. Comment prescrire un traitement hormonal substitutif de la ménopause aujourd'hui ?	60
<u>3.2. Les alternatives au THS</u>	63
3.2.1. Les traitements non-hormonaux des bouffées de chaleur	63
3.2.2. La tibolone	64
3.2.3. Les SERMs	66
3.2.4. Les phytoestrogènes et autres médecines douces	68
<u>3.3. Le suivi des patients sous THS doit il changer ?</u>	71
3.3.1. Le dépistage mammographique standard est-il suffisant pour les patientes sous THS ?	71
3.3.2. Le dosage de l'estradiol libre	72
<u>3.4. Evolutions de la prescription du THS</u>	73
3.4.1. Les ultra-faibles doses de THS	73
3.4.2. Les voies d'administration cutanées	74
<u>3.5. Place du THS parmi les autres facteurs de risque du cancer du sein</u>	75
 CONCLUSION	 79
BIBLIOGRAPHIE	82
<i>TABLE DES MATIERES</i>	101

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

NOEL Valérie. Traitement hormonal de la ménopause et cancer du sein :
revue de la littérature.100p (thèse : Med. Limoges ; 2006)

La carence estrogénique brutale de la ménopause provoque de nombreux symptômes handicapants pour les femmes. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est la meilleure thérapeutique pour pallier ces troubles. Pourtant, ce type de traitement a récemment été remis en cause par la publication de l'essai randomisé WHI et de l'étude MWS. Selon ces études la balance bénéfice/risque n'est plus en faveur du THM puisqu'il augmente le risque de cancer du sein mais aussi les maladies cardio-vasculaires. Mais, ces études anglo-saxonnes ont des défauts et sont difficilement extrapolables à la population et aux thérapeutiques françaises. Après avoir étudié la littérature sur le sujet, il ressort que le THM augmente le risque de cancer du sein surtout en cas d'association d'un estrogène à un progestatif de synthèse, prescrit de façon continu et pour une durée supérieure à 5 ans. Par contre l'association d'un estrogène à de la progestérone naturelle ne l'augmente pas et après 5 ans d'arrêt de traitement le risque revient au niveau de celui de la population générale, non-traitée. De plus les cancers du sein sous THM ont plus souvent un meilleur pronostic. L'AFSSAPS dans ses recommandations, pratique le principe de précaution et limite les indications du THM. Pourtant parmi les autres facteurs de risque de cancer du sein, le sur-risque lié au THM est modéré. De nouvelles études sont nécessaires pour évaluer le THM « à la française », mais il garde une place prépondérante dans le traitement des signes climatiques.

Hormone replacement therapy and breast cancer : review of the litterature.

The sudden lack of estrogen at menopause lead to many disabling symptoms for womens. Hormone replacement therapy (HRT) is the best treatment to compensate for this symtoms. However the Women's Health Initiative randomized trial and the Million Wommen's Study have showed that the benefit/risk balance wasn't yet in favour of this treatment. It increases breast cancer risk and cardio-vascular diseases . But the studies are faulty and it's difficult to extrapolate their results because the french population and treatments are different. This review of the litterature shows an increased risk of breast cancer above all for continuous associations of estrogens and syntetic progestins for more of 5 years. On the other hand, estrogen plus natural progestin don't increase the risk and after stopping treatment for 5 years the risk becomes the same of the general non-treated population. L'AFSSAPS, in her recommandations, limits the indications of HRT. However among the other breast cancer risk factors, the HRT increased risk is moderate. New studies are needed to assess the french HRT, but it stays the first treatment of the menopause's symtoms.

DISCIPLINE : Gynécologie

MOTS-CLES : Ménopause
Traitement hormonal substitutif
Cancer du sein
Revue de la littérature

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE
2, RUE DU DOCTEUR MARCLAND
87025 LIMOGES CEDEX