



M^{ME} MÉNEAU, 52 ans, consulte parce qu'elle souffre d'aménorrhée depuis six mois, qu'elle a des bouffées de chaleur et souffre d'insomnie. Elle ne fume pas et fait de l'exercice, mais elle présente une hypercholestérolémie de 6,1 mmol/L. L'anamnèse révèle que sa mère a eu un cancer du sein à 58 ans, auquel elle a survécu, et que son père est mort d'une maladie cardiaque artérioscléreuse (MCAS) à l'âge de 72 ans.

L'hormonothérapie est-elle contre-indiquée dans son cas ?

Des études abondantes et contradictoires

Les femmes passent maintenant le tiers de leur vie en postménopause. Il importe donc de leur fournir une information claire et complète sur les avantages et les risques associés à l'hormonothérapie de substitution ou de remplacement (HTR) pour qu'elles puissent exercer un choix éclairé. Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique en fait une recommandation de catégorie B (preuves acceptables en faveur de leur inclusion dans l'examen médical périodique)³.

HTR et incidence du cancer du sein

Plus de 50 études d'observation (études de cohortes et cas-témoins) ont été réalisées sur le lien possible entre l'hormonothérapie de remplacement à la ménopause et l'incidence du cancer du sein. Près de la moitié d'entre elles n'ont pas montré de lien ou ont rapporté une diminution du

La D^e Huguette Bélanger, omnipraticienne et médecin-conseil à la Régie régionale de la santé et des services sociaux de la Montérégie, exerce à Chambly.

Hormonothérapie et cancer du sein

femmes inquiètes et médecins confus...

par Huguette Bélanger

Selon une enquête menée par la North American Menopause Society¹, seulement le tiers des femmes en ménopause ont reçu de l'information sur le sujet de leur médecin.

La principale inquiétude des femmes qui consultent au sujet de la ménopause est de loin le cancer du sein, bien que la mortalité due aux maladies cardiovasculaires soit beaucoup plus importante².

Quelles informations faut-il fournir aux femmes pour leur permettre de prendre une décision sur l'hormonothérapie ?

risque de cancer du sein chez les femmes qui prennent des hormones de substitution, alors qu'un peu plus de la moitié des études ont montré que l'hormonothérapie de remplacement augmentait le risque de cancer du sein. Deux excellents articles illustrent bien cette controverse.

En juin 1995, Colditz⁴ rapporte que le risque de cancer du sein est significativement plus élevé chez les femmes qui prennent une hormonothérapie de remplacement que chez celles qui n'ont jamais pris d'hormones (RR de 1,32* pour celles sous œstrogénothérapie seule, et de 1,41 pour celles sous œstroprogestatifs). Ce risque accru apparaît seulement après cinq ans d'utilisation et augmente progressivement

avec l'âge (RR de 1,46 entre 50 et 54 ans, de 1,54 entre 55 et 59 ans, et de 1,71 entre 60 et 64 ans). Il disparaît toutefois deux ans après l'arrêt de l'hormonothérapie.

Par ailleurs, en juillet 1995, Stanford⁵ ne trouve pas de lien entre l'hormonothérapie et le cancer du sein chez des femmes de 50 à 64 ans (RR de 0,9, statistiquement significatif).

* Le risque relatif (RR) est le rapport entre le taux de maladie chez les sujets exposés (sous HTR) et le taux de maladie chez les sujets non exposés (sans HTR). Un risque relatif de 1,30 signifie que l'incidence est accrue de 30 % chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés. Si l'incidence de la maladie est de 10 % chez les sujets non exposés, un accroissement de 30 % correspond à $10 \times 30 \% = 3 \%$. Le risque chez les sujets exposés devient 13 %.

Prévention

Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique recommande que toutes les femmes soient informées des avantages et des risques associés à l'hormonothérapie de remplacement à la ménopause (recommandation de catégorie B : preuves acceptables en faveur de leur inclusion dans l'examen médical périodique).

Au contraire, chez les femmes qui prennent un traitement œstroprogestatif pendant huit ans ou plus, le risque de cancer du sein est diminué significativement (RR : 0,4).

Dans l'espoir de statuer sur l'existence ou non d'un lien entre l'HTR et le cancer du sein, certains auteurs ont regroupé plusieurs études et analysé leurs résultats afin d'obtenir une plus grande puissance statistique. De ces méta-analyses⁶⁻¹², les conclusions suivantes peuvent être retenues :

- Il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui ont déjà pris une HTR, chez celles qui en prennent depuis une période de cinq ans ou moins, ni chez celles qui ont des antécédents de maladie bénigne du sein.

- Les résultats sont contradictoires chez les femmes qui l'utilisent depuis plus de cinq ans et varient en fonction de la dose, du type d'hormone et des antécédents familiaux de cancer du sein.

Il est donc important de souligner qu'il n'y a pas de preuve claire et concluante qu'il existe un lien entre l'HTR et le risque de cancer du sein. Après cinq ans d'utilisation, les femmes doivent prendre une décision à partir d'un risque que l'état des connaissances actuelles ne permet pas encore de connaître.

L'ajout de progestérone dans l'HTR a-t-il un effet protecteur contre le cancer du sein ?

En 1987, Gambrell¹³ a montré que la progestérone a un effet protecteur contre le cancer du sein, de telle sorte qu'on recommandait de prescrire un traitement œstroprogestatif même aux femmes qui avaient eu une hystérectomie. Depuis, d'autres études n'ont pas réussi à démontrer que l'ajout de progestérone conférait une protection significative. Il n'est donc plus indiqué d'associer un progestatif à l'œstrogène chez les femmes qui n'ont plus d'utérus.

D'autre part, les études actuelles n'ont pas montré que le risque de cancer du sein augmente avec l'ajout d'un progestatif. L'utilisation du schéma posologique combiné étant relativement récente, d'autres recherches portant sur un plus grand nombre de femmes et sur une plus longue période s'avèrent nécessaires.

HTR et mortalité par cancer du sein

Bien que plusieurs études aient évalué le lien entre l'HTR et l'incidence du cancer du sein, peu de recherches ont analysé la mortalité par cancer du

sein en association avec l'utilisation de l'hormonothérapie de remplacement à la ménopause.

Dans un rapport de la Nurses Health Study, Colditz⁴ note que le risque relatif de mourir du cancer du sein augmente de façon significative chez les femmes ayant pris des œstrogènes pendant plus de cinq ans (RR : 1,45).

Une autre étude de cohorte a porté précisément sur le lien entre le remplacement œstrogénique et le risque de décès par cancer du sein¹⁴. Ses résultats montrent une baisse significative de la mortalité par cancer du sein chez les femmes qui ont utilisé ce traitement (RR : 0,84). En outre, cette baisse de la mortalité semble plus marquée chez celles qui ont commencé plus jeunes à prendre des œstrogènes, et elle est encore plus importante chez les femmes traitées aux œstrogènes qui ont eu une ménopause naturelle avant l'âge de 40 ans (RR : 0,59).

Des essais cliniques portant sur les femmes utilisant une œstrogénothérapie au moment du diagnostic de cancer du sein ont montré que le taux de survie était supérieur dans ce groupe à celui des femmes qui ne prenaient pas de traitement hormonal. Même si certains facteurs peuvent biaiser les résultats (dépistage plus précoce chez les utilisatrices, cancers hormonodépendants plus fréquents), la majorité des données abondent dans le même sens : le risque relatif de mourir du cancer du sein est nettement diminué chez les femmes qui ont bénéficié d'une œstrogénothérapie avant que leur cancer soit découvert¹⁵.

HTR chez les femmes ayant un cancer du sein

Près de 25 % des cancers affectent des jeunes femmes de moins de 50 ans

Il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein dans les cinq premières années d'utilisation de l'hormonothérapie de remplacement. Par la suite, il n'y a pas de preuve claire et concluante qu'il existe un lien entre l'HTR et le cancer du sein. Les femmes doivent prendre une décision à partir d'un risque que l'état des connaissances actuelles ne permet pas encore de connaître.

Le risque relatif de mourir d'un cancer du sein est nettement diminué chez les femmes qui ont bénéficié d'une œstrogénothérapie avant que leur cancer soit découvert.

Tableau I

Synthèse des effets de l’HTR à court terme et à long terme

Problèmes à court terme	Effets
Bouffées de chaleur	Disparition
Insomnie	Amélioration
Symptômes urinaires	Amélioration
Humeur (dépression, irritabilité)	Amélioration
Fonctions mentales (mémoire, concentration)	Amélioration
Dyspareunie	Amélioration
Libido	Pas de preuve claire d’amélioration à l’heure actuelle
Atrophie cutanée	Amélioration
Problèmes à long terme	
MCAS	Diminution du risque de l’ordre de 50 %, davantage si la femme a déjà fait un infarctus ou si elle présente des facteurs de risque
Ostéoporose	Diminution du risque de fractures de la hanche et du poignet (50 à 60 %) et du risque de fractures vertébrales (80 %)
Accident vasculaire cérébral	Diminution du risque de mortalité de 46 %
Maladie d’Alzheimer	Réduction du risque de 30 à 50 %
Cancer de l’endomètre	Augmentation du risque avec œstrogènes seuls, mais pas d’augmentation avec le traitement combiné œstroprogestatif
Cancer de l’ovaire	Augmentation possible du risque à long terme, mais les études portent sur de petits nombres de femmes
Cancer du côlon	Protection démontrée par certaines études, pas d’augmentation du risque
Cancer du sein	Incertitude pour les utilisatrices à long terme, pas d’augmentation dans les cinq premières années d’utilisation

et sont diagnostiqués à un stade précoce. Le taux de survie après cinq ans est de l’ordre de 95 %. La chimiothérapie provoque une ménopause précoce, avec tous les risques qui y sont associés à long terme.

Quelques études ont évalué l’effet d’une HTR chez des femmes ayant un cancer du sein. Malheureusement, ces études ne comptent que peu de femmes, mais les résultats permettent d’entrevoir qu’il y aurait peu de récurrence associée au traitement¹⁶. Une étude randomisée tente actuellement

d’évaluer le taux de récurrence du cancer du sein parmi les femmes chez qui on a instauré une hormonothérapie. Dans le cadre de cette étude, le traitement est modulé en fonction du statut des récepteurs hormonaux œstrogéniques : chez celles dont les récepteurs étaient négatifs, l’hormonothérapie de remplacement est commencée après deux ans sans récurrence de la maladie, et chez celles dont les récepteurs étaient positifs, elle est commencée après 10 ans sans récurrence. Les données actuelles sont toutefois encore

insuffisantes pour confirmer la sécurité de ce traitement chez les femmes ayant un cancer du sein.

HTR et antécédents familiaux de cancer du sein

Le risque à vie d’être atteinte d’un cancer du sein pour une femme est de l’ordre de 10 %. Si cette dernière présente des antécédents familiaux de cancer du sein, le risque cumulatif peut s’accroître. Ainsi, pour une femme dont une parente du premier degré (mère

Tableau II

Évaluation des facteurs de risque

Risque de MCAS	Risque d'ostéoporose	Risque de cancer du sein
Antécédents familiaux père ou frère < 55 ans mère ou sœur < 65 ans	Ménopause précoce Antécédents familiaux Petite taille, faible masse corporelle	Ménopause tardive (> 55 ans) Puberté précoce (< 11 ans) Nulliparité
Diabète	Périodes d'aménorrhée antérieures	Première grossesse > 35 ans
Hypertension	Médicaments (stéroïdes, anti-épileptiques, héparine)	Maladie proliférative du sein avec hyperplasie atypique objectivée par biopsie
Dyslipidémie	Abus d'alcool, de caféine	Âge
Tabagisme	Sédentarité	Antécédents familiaux de cancer du sein
Sédentarité	Alimentation pauvre en calcium	

ou sœur) a eu un cancer du sein avant l'âge de 50 ans, le risque se situe entre 13 et 21 % ; si deux parentes du premier degré ont été atteintes avant l'âge de 50 ans, le risque est plus important, soit de 35 à 48 %. Toutefois, lorsque la parente du premier degré a eu un cancer après l'âge de 50 ans, le risque demeure inchangé (de 9 à 11 %) ; si deux parentes du premier degré ont été atteintes après l'âge de 50 ans, le risque est légèrement augmenté (entre 11 et 24 %).

Lorsqu'une parente du deuxième degré (tante ou grand-mère) a eu un cancer du sein, le risque n'est pas accru si le cancer est apparu après l'âge de 50 ans et, même si la néoplasie est apparue avant l'âge de 50 ans, le risque varie très peu (10 à 14 %). Par contre, si deux parentes du deuxième degré (côté paternel ou maternel) ont été atteintes avant l'âge de 50 ans, le risque

est accentué, variant entre 21 et 26 % ; il s'abaisse de 9 à 16 % si le cancer est apparu après l'âge de 50 ans¹⁷.

Avant de prescrire une hormonothérapie à une femme comme M^{me} Méneau, dont les antécédents familiaux influent peu sur le risque de cancer du sein, il faut lui expliquer que le risque de cancer du sein ne sera pas accru pour les cinq prochaines années et que, par la suite, ce risque demeure inconnu, le pire scénario étant une faible augmentation du risque (RR inférieur à 2). Toutefois, lorsque les antécédents familiaux augmentent le risque de cancer du sein, les résultats des études portant sur l'influence de l'HTR sur l'incidence du cancer du sein sont contradictoires. Pour ces femmes, même un faible accroissement du risque pourrait revêtir une importance capitale. Il est essentiel de bien leur expliquer les enjeux pour

qu'elles puissent faire un choix éclairé.

Counselling sur l'hormonothérapie : le poids des bénéfices et des risques

Lorsqu'une femme consulte pour la ménopause, il faut aussi mettre en perspective les bénéfices et les risques du traitement hormonal. Dans la première étape du *counselling*, il importe donc d'informer M^{me} Méneau des effets de l'HTR à court et à long terme (*tableau I*).

Par la suite, il faut évaluer les facteurs de risque de la patiente (*tableau II*). Enfin, pour bien la conseiller, il importe de vérifier l'importance qu'elle accorde personnellement aux symptômes qu'elle ressent par rapport aux avantages que peut lui procurer l'HTR et aux risques qu'elle est prête à prendre.

M^{me} Méneau pourra vous dire que les bouffées de chaleur l'incommodent peu ou beaucoup, que l'insomnie est supportable, ou encore intolérable à cause de ses contraintes professionnelles...

Les risques de MCAS peuvent inquiéter énormément certaines femmes,

Lorsqu'une femme consulte pour la ménopause, il importe de mettre en perspective les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie de remplacement. Dans tous les cas, il faut considérer que la décision n'est pas urgente et qu'elle peut être réexaminée.

Repère

alors que d'autres redouteront bien davantage le cancer !

Il peut être intéressant de proposer aux patientes de remplir un tableau personnel, dans lequel elles inscriront leurs symptômes et leurs facteurs de risque, ainsi que leur choix de solution, HTR ou autres mesures. Dans tous les cas, il faut considérer que la décision n'est pas urgente et qu'elle peut toujours être réexaminée.

En résumé...

Le risque de cancer du sein pour les femmes qui prennent une hormonothérapie de remplacement n'est pas clairement démontré. Au pire, il serait faiblement augmenté après cinq ans d'utilisation (RR : < 2), ce qui se compare au risque que courent les femmes qui ont eu une ménarche avant l'âge de 11 ans ou ont été ménopausées après l'âge de 55 ans. De plus, il semble que la mortalité liée au cancer du sein soit diminuée chez les femmes qui ont utilisé une hormonothérapie.

La principale cause de mortalité chez les femmes demeure la maladie cardiaque (40 % de tous les décès), qui est plus importante que tous les décès par cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire réunis. L'ostéoporose atteint 25 % des femmes, 16,7 % auront une fracture de la hanche, et 12 à 20 % en mourront dans les six mois suivants. Il est donc intéressant de mettre en perspective les différents risques d'être atteinte d'une maladie au cours de sa vie en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs de risque.

BIEN QUE LA BALANCE penche davantage en faveur de l'hormonothérapie pour M^{me} Méneau parce que les risques de maladie cardiaque

(antécédents familiaux, dyslipidémie) dépassent largement le risque de cancer du sein – qui n'est pas influencé par le cancer qu'a eu sa mère, une parente du premier degré, après la ménopause –, c'est finalement à elle que revient la décision de prendre ou non une hormonothérapie de remplacement. □

Date de publication : décembre 1997 : 35-9.

Mots clés : hormonothérapie de substitution ou de remplacement, cancer du sein, *counselling*, facteurs de risque.

Bibliographie

1. Utian WH. North American Menopause Society-Gallup survey on women's knowledge, information sources and attitudes to menopause and hormone replacement therapy. *Menopause* 1994 ; 1 : 39-49.
2. Andrew WC. Continuous combined estrogen/progestin hormone replacement therapy. *Clinical Therapeutics* 1995 ; 17 (5) : 812-26.
3. Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. *Guide canadien de médecine clinique préventive*. 1994, chap. 52.
4. Colditz GA, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995 ; 332 (24) : 1589-93.
5. Stanford JL, et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995 ; 274 (2) : 137-42.
6. Armstrong BK. Non contraceptive exogenous estrogen therapy and breast cancer. *Med J Aus* 1988 ; 148 : 217-21.
7. Bates SK. Meta-analysis on HRT for breast cancer. *JSOGC* 1990 ; 12 : 9.
8. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 67-72.
9. Steinberg KK, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991 ; 265 : 1985-90.
10. Sillero-Arenas M, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer : a meta-analysis. *Obstet Gynaecol* 1992 ; 79 (2) : 286-94.
11. Grady D, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 1016-37.
12. Colditz GA, et al. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1473-80.
13. Gambrell RD. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Maturitas* 1987 ; 9 : 123-33.
14. Willis DB, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in United States. *Cancer Causes Control* 1996 ; 7 : 449-57.
15. Cobleign MA, et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. *JAMA* 1994 ; 272 : 7 : 540-5.
16. Roy JA, et al. Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the risks outweigh the benefits? *J Clinical Oncology* 1996 ; 14 (3) : 997-1006.
17. Hoskins KF, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 1995 ; 273 (7) : 577-85.

Summary

Hormone replacement therapy and breast cancer: anxious women and confused doctors. Numerous and controversial studies have been done on the possible link between hormone replacement therapy at menopause and breast cancer. Although no increased risk for the first five years of treatment has been proved, there is no evidence of a link between HRT and breast cancer after that period. Thus, a woman has to make a decision presently based on an unknown risk. When counselling women on HRT, a physician must point out both the risks involved and the expected benefits to help them make their choice.

Key words: hormone replacement therapy, breast cancer, counselling, risk factors.