



NEWSLETTER 10/2019

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk : individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, The Lancet, published online August 29, 2019

AINSI DONC LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM) INDUIRAIT LE CANCER DU SEIN !?

Prise de position du Prof. Petra Stute, Présidente de la Société suisse de ménopause.

Le Lancet, revue de haut rang, a publié le 29 août 2019 une méta-analyse de 58 études épidémiologiques rétrospectives et prospectives associant (!) le traitement hormonal de la ménopause et le cancer du sein.

Voici l'analyse détaillée de certains aspects de cette étude et de ses résultats.

1. QUELS SONT LES PRINCIPAUX MESSAGES DE CETTE ÉTUDE ?

- Tous les traitements hormonaux systémiques de la ménopause ont été associés à un risque accru de cancer du sein. Le risque a augmenté avec la durée du traitement et il a été plus important en cas d'association œstrogénique (EPT) vs monothérapie œstrogénique (ET).
- Pour les utilisatrices actuelles d'un EPT, cela signifie un risque relatif (RR) de 1.6 (IC95% 1.52-1.69) (1^e - 4^e année) et RR 2.08 (IC95% 2.02-2.15) (5^e - 14^e année). L'EPT combiné continu est associé avec un risque plus important que l'EPT combiné séquentiel.
- Pour les utilisatrices actuelles d'un traitement ET, cela signifie un risque relatif (RR) de 1.17 (IC95% 1.10-1.26) entre la 1^{re} et la 4^e année et un RR de 1.33 (IC95% 1.28-1.37) entre la 5^e et la 14^e année.
- L'âge à l'initiation du THM n'a pas d'influence sur le risque de cancer du sein.
- Le risque de cancer du sein reste augmenté après l'arrêt du THM et il dépend de la durée d'utilisation.
- Plus l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé, plus le risque de cancer du sein (positif aux récepteurs œstrogéniques) est important. L'ET augmente le risque de cancer du sein uniquement chez les femmes de poids normal mais pas chez les femmes obèses. L'EPT augmente le risque de cancer du sein dans toutes les classes d'IMC, mais l'effet additif est moins important chez les femmes obèses que chez les femmes de poids normal.

En chiffre absolu, cela signifie que :

- Sur 50 femmes de 50 ans en surpoids prenant un EPT combiné continu pendant 5 ans, 1 cas de cancer du sein additionnel sera observé dans les 20 ans qui suivent.
- Sur 70 femmes de 50 ans en surpoids prenant un EPT combiné séquentiel pendant 5 ans, 1 cas de cancer du sein additionnel sera observé dans les 20 ans qui suivent.
- Sur 200 femmes de 50 ans en surpoids prenant un ET pendant 5 ans, 1 cas de cancer du sein additionnel sera observé dans les 20 ans qui suivent.

2. QUEL EST LE RISQUE DE BASE DE CANCER DU SEIN ?

Le Tableau 1 montre le risque de cancer du sein en fonction de l'âge chez « les femmes de poids moyen » qui n'utilisent pas de THM. Notons d'abord que le « poids moyen » correspond ici à un IMC > 25, donc à un surpoids – ce qui est en soi associé à une augmentation du taux de cancer du sein. Dans l'étude qui nous intéresse, l'évaluation du risque supplémentaire porte sur une période d'observation de 20 ans (50-69 ans). Sur cette durée, le risque relatif de base de cancer du sein est de 6.3%, c'est-à-dire que 63 femmes sur 1000 présenteront un cancer du cancer du sein entre 50 et 69 ans. Dans l'étude WHI, le risque relatif de cancer du sein en cas d'EPT de 5 ans était de 1.24. Ce qui signifie que trois femmes supplémentaires développeront un cancer du sein entre l'âge de 50 et 55 ans (le risque de base relatif est de 1.3% dans cette catégorie d'âge, cf. Tableau 1). Cela signifie que 13 femmes de 50 ans sur 1000 présenteront dans les 5 ans un diagnostic de cancer du sein. Si l'on prend maintenant comme base les risques relatifs de la présente étude (THM combiné continu, RR 1.6 (IC95% 1.52-1.69, 1^e – 4^e année), alors le diagnostic de cancer du sein sera posé chez sept femmes supplémentaires dans les 4 premières années - soit un peu plus que dans l'étude randomisée WHI.



NEWSLETTER 10/2019

Âge [années]	Risque 5 ans				Risque 10 ans		Risque 20 ans
	50-54	55-59	60-64	65-69	50-59	55-64	50-69
Toutes les femmes	1.40 %	1.40 %	1.71 %	2.09 %			
Femmes sans TMH	1.33 %	1.33 %	1.63 %	1.99 %	2.7 %	3.0 %	6.3 %

Tableau 1 : Risque de cancer du sein dépendant de l'âge.

Voyons maintenant la manière dont ces différences de risques relatifs peuvent s'expliquer :

3. QUELLES ONT ÉTÉ LES ÉTUDES INCLUSES DANS CETTE MÉTA-ANALYSE ?

Les critères d'inclusion ont été les suivants : toutes les études épidémiologiques sur le thème du THM et du cancer du sein post-ménopausique identifiées depuis 1992 (début du *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*) ET qui fournissaient des données notamment sur la durée d'utilisation du THM, le temps écoulé depuis la dernière utilisation, le dernier (!) type de THM utilisé et l'IMC. À partir de 2001, le critère d'inclusion suivant a été ajouté : chaque étude devait inclure au moins 1'000 cas incidents de cancer du sein invasif. Au 1^{er} janvier 2018, 58 études (24 prospectives et 34 rétrospectives) remplissaient ces critères et ont été incluses dans la méta-analyse. Mais comme aucune étude randomisée contrôlée (RCT) ne remplissait le critère des 1'000 cas de cancer du sein, la méta-analyse n'a inclus aucune des RCT emblématiques (PEPI, ERA, WEST, ESPRIT, DOPS, WHI, WISDOM, HERS). Il est intéressant de relever que parmi les RCT mentionnées, seul le bras de l'étude WHI traité par THM combiné présentait un risque de cancer du sein significativement augmenté après 5.5 ans d'utilisation.

Dans la méta-analyse publiée, une étude était considérée comme « prospective » quand les données sur le THM notamment avaient été collectées avant le diagnostic de cancer du sein. Inversement, une étude était considérée comme « rétrospective » quand les données sur le THM avaient été collectées seulement après le diagnostic de cancer du sein. Ce qui signifie que dans ce qui est appelé ici études « rétrospectives », les femmes atteintes d'un cancer du sein étaient interrogées sur leur THM seulement après le diagnostic établi ! Cette approche ne correspond pas aux définitions habituelles de « prospectif » et « rétrospectif ». Une étude prospective sert à tester une hypothèse concernant l'efficacité ou l'effet d'un traitement. Dans une étude de ce type, une fois l'hypothèse posée, les données sont collectées pour tester spécifiquement cette hypothèse. Dans une étude rétrospective en revanche, une fois l'hypothèse posée il est possible d'extraire des données d'analyse dans une banque de données déjà existante. Par conséquent, nous devons en conclure que dans la méta-analyse en question, plusieurs des études considérées comme prospectives étaient en réalité des études rétrospectives et que les études déclarées comme rétrospectives étaient susceptibles de présenter des biais de mémoire, puisque les informations données n'avaient pas toujours été objectivées. L'étude prospective qui a de loin fourni le plus grand nombre de cas et de témoins à la méta-analyse est la fameuse étude One Million Women Study, dont la mauvaise réputation provient de ses faiblesses méthodologiques (43'022 cas et 169'041 contrôles). On notera par ailleurs qu'une étude prospective de cohorte, l'étude française E3N, n'a pas été prise en compte. Elle s'est vue substituée par l'étude EPIC qui comporte des faiblesses méthodologiques (l'étude E3N fait partie d'EPIC, mais E3N collecte les données de ses participantes sur une base régulière, ce qui n'est pas le cas d'EPIC).



NEWSLETTER 10/2019

4. QUELLE A ÉTÉ L'APPROCHE CHOISE POUR LE CALCUL DU RISQUE ?

En tout, l'analyse a inclus 143'887 femmes post-ménopausées atteintes de cancer du sein invasif (« cas ») et 424'972 femmes sans cancer du sein (« témoins »). Les 24 études prospectives ont contribué à trois quarts des cas. Seules celles-ci ont été prises en compte dans le calcul du risque relatif (n=108'647 cas et n=382'347 témoins). Elles forment la base d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte. Les femmes atteintes d'un cancer du sein ont été comparées à des témoins choisis au hasard dans la même étude et appariés pour l'âge et la région d'origine. Cette structure d'étude présente un niveau de preuve 2B.

5. QUE S'ÉTAIENT LES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES POST-MÉNOPAUSÉES L'ÉTUDE ?

L'année du diagnostic de cancer du sein a été en moyenne 2005 (EI 2000-09) à une moyenne d'âge de 65 ± 7 ans. Parmi les femmes atteintes d'un cancer du sein, 51% avaient suivi un THM à un moment donné. La moyenne d'âge de l'entrée dans la ménopause a été de 50 ± 5 ans, comme aussi celle de l'initiation du THM (50 ± 6 ans). La durée moyenne du THM a été de 10 ± 6 ans chez les utilisatrices actuelles et de 7 ± 6 ans chez les anciennes utilisatrices. Le terme « utilisation actuelle » a été défini comme remontant 5 ans maximum (« last recorded »). La définition de « current » et de « past » THM varie fortement entre les études, si bien que les patientes définies comme utilisatrices actuelles dans une étude auraient été considérées comme des anciennes utilisatrices dans une autre étude.

6. QUELS ONT ÉTÉ LES TYPES DE THM UTILISÉS ?

L'étude a seulement fait la distinction entre traitement œstrogénique (EPT) et monothérapie œstrogénique (ET). Le type d'œstrogène (conjugué équin, estradiol) et la voie d'administration des œstrogènes (orale ou transdermique) n'a pas exercé d'influence significative sur le risque de cancer du sein. Les progestatifs relevés dans les EPT ont été les suivants : MPA, NETA, LNG, NOMAC, MP, DYD et promégestone. Les progestatifs de loin les plus fréquemment utilisés ont été le MPA et le NETA, ce qui reflète la prédominance d'études anciennes et provenant des USA. Seules 39 femmes atteintes de cancer du sein avaient utilisé un EPT basé sur de la progestérone micronisée bio-identique et 235 femmes avaient reçu un traitement purement progestatif (MPA, NETA). Comme le traitement progestatif seul est peu utilisé de nos jours pour traiter les symptômes de la ménopause, on peut supposer que l'indication de l'hormonothérapie était différente ou que la dose de progestatif était significativement plus élevée que les doses utilisées actuellement.

CONCLUSION

Cette méta-analyse montre un risque durablement plus élevé de cancer du sein sous THM, en particulier en cas de traitement EPT combiné continu. Seules des études épidémiologiques présentant un risque élevé de biais ont été incluses. Aucune étude randomisée à l'exception d'une seule (WHI-EPT) n'a relevé une augmentation du risque de cancer du sein sous THM. Dans la présente étude, de nombreuses études anciennes ont été incluses avec des types d'hormones et à des doses qui ne sont plus utilisées à l'heure actuelle (biais). Par ailleurs, le dépistage par mammographie n'était pas encore utilisé de façon systématique à l'époque, si bien qu'on peut envisager que les femmes sous THM recourraient davantage aux mammographies que les femmes ne suivant pas de THM (biais). Si l'on pose un regard global sur toutes les études, y compris les études randomisées et l'E3N qui n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse, on peut conclure que le THM combiné augmente le risque de cancer du sein en fonction de sa durée (on le savait déjà). Si l'on s'appuie sur les études de meilleure qualité, on constate alors que le risque de cancer du sein augmente à partir de 5 à 6 ans d'utilisation. Dans la pratique courante, ces informations sont déjà communiquées depuis longtemps aux patients dans le cadre des consultations pour THM.

ÉDITEUR

Société suisse de ménopause
Präsidentin: Prof. Dr. Petra Stute
www.menopause.ch

RÉDACTION

Prof. Dr. Petra Stute
médecin adjoint gynécologie et
médecine reproductive, Inselspital Bern

ADMINISTRATION

c/o SoftconsulT, Anne Becker
Fon: +49 (0) 64 20 - 93 444
administration@meno-pause.ch