

Peut-on prescrire un THM à une femme à risque mammaire (mastopathies, antécédents familiaux, risque génétique) ?

Suite de la page 1

Le traitement hormonal de la ménopause, après avoir été voué aux gémonies dans les suites de la publication WHI, reprend des couleurs. En effet, le THM à la française ne semble pas augmenter le risque de développer un cancer du sein et les estrogènes conjugués équins administrés seuls, toujours dans l'essai WHI, réduisent de manière significative le risque de développer un cancer du sein par rapport au placebo. Globalement, dans les 10 ans suivant la ménopause, le THM a un effet bénéfique pour la santé des femmes. Qu'en est-il en cas de risque de cancer du sein ?

Le THM augmente-t-il le risque de développer une hyperplasie atypique ?

Ces données ont été étudiées dans les deux bras de l'essai randomisé WHI. S'il a été mis en évidence que les lésions bénignes étaient plus fréquentes sous THM, ce qui est logique le sein restant sous influence hormonale, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de développer une hyperplasie atypique. Or, ce sont les hyperplasies atypiques lobulaires ou canalaire qui augmentent fondamentalement ce risque. Sous estrogènes conjugués équins associés en continu à de l'acétate de médroxyprogestérone, le *hazard ratio* (HR) est de 0,76 (0,38-1,52 ; $p = 0,44$)⁽¹⁾. Dans le bras estrogènes conjugués équins seuls, le HR est de 1,12 (0,53-2,40 ; $p = 0,763$). Le THM n'augmente donc pas le risque de développer une hyperplasie atypique⁽²⁾.

En cas d'hyperplasie atypique, le THM augmente-t-il le risque de développer un cancer du sein ?

Plusieurs études anciennes et une métaanalyse effectuée par W.D. Dupont en 1999 ne retrouvaient aucun sur-risque⁽³⁾. Le même auteur avait publié en 1989⁽⁴⁾ une étude portant sur 3 303 femmes biopsiées pour lésions bénignes proliférantes (hyperplasie épithéliale avec ou sans atypie) avec 17 ans de médiane de suivi ; 90 % des patientes étaient ménopausées ou avaient plus de 50 ans. Le THM utilisé était essentiellement à base d'estrogènes conjugués équins. Il a bien été retrouvé un risque accru de développer un cancer du sein en cas d'hyperplasie, ce d'autant qu'elle était atypique ; mais le risque relatif était moindre en cas d'utilisation d'un THM, passant de 4,5 à 3. Cette diminution du risque était observée y compris chez les femmes qui avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Aucun effet « durée » n'a été mis

en évidence. Les auteurs concluaient à une réduction du risque de développer un cancer du sein chez les femmes qui avaient une hyperplasie atypique et qui prenaient un THM. En 1999, le même auteur a donc repris une autre cohorte et a retrouvé peu ou prou les mêmes données. Entre 1952 et 1978, 9 494 patientes biopsiées ménopausées ou âgées de plus de 50 ans ont été étudiées. Ils ont retenu 5 813 patientes qui avaient eu une biopsie avant la ménopause et un THM ensuite. Le suivi médian était de 20 ans. Il n'a à nouveau pas été mis en évidence de risque accru, même en présence d'antécédent au premier degré de cancer du sein et pas d'effet durée. Il concluait à nouveau qu'il n'y avait pas de contre-indication à prendre un THM en cas de mastopathie proliférante, y compris avec atypies. La troisième étude sur le sujet est celle de la cohorte des infirmières nord-américaines. Une étude cas-témoins a été menée au sein de cette cohorte de 121 700 femmes en comparant 133 cas biopsiés ayant développé un cancer à 610 témoins biopsiés. Le THM était à base d'estrogènes conjugués équins. Là encore, l'utilisation d'un THM n'a pas augmenté le risque en cas d'hyperplasie atypique. Il n'a pas été mis en évidence d'effet durée ni de risque accru en cas d'antécédent familial. Le risque relatif en cas d'hyperplasie atypique et d'utilisation d'un THM est de 1,1 (0,4-3,12) et en cours d'utilisation de 0,6 (0,2-1,8)⁽⁵⁾. Les auteurs concluent que le traitement n'est pas contre-indiqué en appréciant le rapport bénéfice/risque.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein, le THM augmente-t-il le risque de développer un cancer du sein ?

Même en l'absence de mutation génétique authentifiée, on sait qu'un antécédent familial de cancer du sein multiplie le risque par deux. En reprenant les données de l'essai randomisé WHI, il n'a pas été observé de sur-risque de développer un cancer du sein en cas de THM et d'antécédent familial (bras estrogènes seuls : HR = 1,24 ; 0,78-2,01) de même que dans le bras ECE + AMP⁽⁶⁻⁸⁾.

En cas de mutation BRCA, le THM augmente-t-il le risque ?

En cas de mutation BRCA authentifiée, il est fréquemment proposé aux femmes concernées d'effectuer une annexectomie ; cette annexectomie réduirait également le risque de survenue d'un cancer du sein. Rebbek⁽⁹⁾ chez 462 femmes avec une mutation a confirmé cette réduction du risque de survenue

d'un cancer du sein avec un HR de 0,38 (0,09-1,59). Cet effet protecteur était maintenu en cas d'utilisation d'un THM (HR = 0,37 ; 0,14-0,96), ce qui peut sembler paradoxal.

Cependant, en 2015, une étude hollandaise a remis cet effet protecteur en cause en ne retrouvant pas de bénéfice au niveau mammaire en cas d'annexectomie (HR : 1,09 ; 0,67-1,77). Les auteurs évoquent des problèmes méthodologiques expliquant les résultats antérieurs ; il est plus logique dans ce cas que le THM n'ait pas d'effet délétère⁽¹⁰⁾.

Peut-on donc proposer un THM à des femmes qui présentent une mutation BRCA ? Les données d'Eisen sont rassurantes. Il a mené une étude cas-témoins chez 472 femmes ménopausées avec une mutation BRCA1. Il a rapporté un HR de 0,58 (0,35-0,96 ; $p = 0,03$) en cas d'utilisation d'un THM (estrogènes seuls : OR = 0,51 ; 0,27-0,98 ; $p = 0,04$, estrogènes + progestatifs : OR = 0,66 ; 0,34-1,27 ; $p = 0,21$). Les résultats n'ont pas été modifiés en fonction de la durée d'utilisation du THM ou de délai éventuel depuis l'arrêt⁽¹¹⁾. Il n'a pas été observé de différence en fonction de l'expression des récepteurs des estrogènes ni de la nature de la ménopause : naturelle ou chirurgicale. Les auteurs expliquent que les estrogènes pourraient induire la différenciation de cellules précancéreuses ou leur apoptose et avoir un effet préventif, ils pourraient accroître l'expression de BRCA (non muté) et favoriser la stabilité génétique. Le tamoxifène ou l'ovariectomie agiraient à un stade plus tardif de la carcinogenèse sur des cellules cancéreuses déjà initiées.

En 2016, Kotsopoulos a rapporté une étude cas-témoins en comparant 432 patientes (avec cancer et mutation) à 432 témoins (avec mutation sans cancer). La durée d'utilisation du THM a été de

Tableau. Hyperplasie atypique (HA) et THM.

Études	HA pas de THM	HA + THM
Dupont W.D. 1989 ⁽⁴⁾	4,5 (2,5-8,1)	3 (1,5-5,5)
Dupont W.D. 1999 ⁽³⁾	2,53 (1,0-6,3)	2,87 (1,3-6,3)
Byrne C. 2000 ⁽⁵⁾	4 (1,7-9,5)	2,6 (0,8-8)

4,42 ans pour les cas et de 4,27 ans pour les témoins. Il n'a pas été observé de risque majoré en cas d'utilisation du THM avec un OR de 0,80 (0,55-1,16) ni d'effet durée : pour plus de 3 ans d'utilisation, l'OR est de 0,67 (0,38-1,19) et pour 3 ans et moins, de 0,89 (0,57-1,37)⁽¹²⁾. Il n'a pas été observé de différence en fonction de l'âge lors de la ménopause, ni en fonction de l'âge de survenue du cancer du sein, ni du type de traitement : estrogènes seuls : OR = 1,00 (0,62-1,62) ; estrogènes + progestatifs : OR = 0,65 (0,38-1,11).

Conclusion

Les données de la littérature sont modestes, mais il n'y a pas de sur-risque démontré à l'utilisation d'un THM (essentiellement par ECE) en cas d'hyperplasie atypique, ni en cas d'antécédent familial de cancer du sein, ni en cas de mutation BRCA. Il me semble logique de proposer d'effectuer un bilan clinique et radiologique (mammographie + échographie + IRM) avant de l'instituer. ■

Références

- Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT et al. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17(9) : 2337-43.
- Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100(8) : 563-71.
- Dupont WD, Page DL, Parl FF et al. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999 ; 85 : 1277-83.
- Dupont WD, Page DL, Rogers L, Parl FF. Influence of exogenous estro-

gens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989 ; 63 : 948-57.

5. Byrne C, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer* 2000(89) : 2046-52.

6. Women's Health Initiative (W.H.I.). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.

7. Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, Cabral H, Silliman RA, Lash TL. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Epidemiology* 2009 ; 20(5) : 752-6.

8. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13(5) : 476-86.

9. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(31) : 7804-10.

10. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015 ; 107(5).

11. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100(19) : 1361-7.

12. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2016 ; 155(2) : 365-73.

LU POUR VOUS

Aux origines du CECOS

À travers le témoignage de son fondateur, ce livre passionnant à plusieurs titres retrace la naissance du CECOS.

L'histoire des thérapeutiques de la stérilité et des technologies de reproduction est peu connue en France car elle a été peu étudiée. Les quelques ouvrages qui y ont été consacrés se sont focalisés sur des problématiques d'ordre éthique et sur la tension permanente entre des pratiques biomédicales et le respect des principes normatifs en vigueur. En 1973, la naissance du CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs humains et du sperme) a bien sûr cristallisé des débats aussi passionnés, si ce n'est plus, que ceux en cours sur le don d'ovocytes, mais les auteurs de ce livre n'ont pas souhaité s'y attarder. À travers une série d'entretiens avec Georges David, fondateur du CECOS, ils ont cherché à retracer l'apparition d'un espace professionnel spécialisé, la mise en place d'un ensemble de savoir-faire et de pratiques, ainsi que les conditions matérielles, sociales, administratives et politiques qui ont permis son émergence.

Pour mieux saisir l'assemblage pluridisciplinaire original (clinique, embryologie, histologie, gynécologie, urologie, génétique, éthique) qui a présidé la création du CECOS et faire contrepoint au témoignage de Georges David, ils ont inséré, selon les thèmes abordés, des extraits d'entretiens menés auprès de membres de l'équipe mobilisée par G. David ou d'acteurs plus éloignés.

Tout en évitant le récit convenu ou hagiographique d'un travail qui frise l'exercice biographique, les auteurs décrivent le parcours inattendu d'un homme qui se destinait à la médecine générale et qui, en se mouvant dans les interstices d'un système hospitalo-universitaire encore fluide car en pleine construction, s'est construit au gré des expériences, sans doctrine préétablie.

En partant d'une protohistoire de la lutte contre la stérilité qui démarre au lendemain de la deuxième guerre mondiale ce livre apporte un éclairage nouveau, qui inscrit la création du CECOS dans une opposition à des pratiques majoritairement clandestines à cette époque et au choix de rémunérer les donneurs, comme le faisait Albert Netter à l'hôpital Necker. Il livre aussi un témoignage précieux sur le monde hospitalier et biomédical en mutation des décennies de l'après-guerre.

G. LAMBERT

Fabrice Cahen et Jérôme van Wijland, *Inventer le don de sperme*, Éditions Matériologiques (www.materiologiques.com), 9 €.

