

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE
2020

Focus

Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein: suivi sur 20 ans des études WHI (Women's Health Initiative)

Il n'est toujours pas clair si le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause augmente le risque de cancer du sein. Récemment, les résultats ont été publiés d'une analyse de suivi sur 20 ans de deux études randomisées qui avaient été interrompues prématurément en 2002 et 2004 en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif. Cette analyse de suivi montre, sur 20 ans, un risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant reçu le traitement substitutif estroprogestatif au cours des études randomisées, et un risque légèrement plus faible chez les femmes ayant reçu l'estrogène seul. Il ressort généralement des études non randomisées à ce sujet que tant le traitement substitutif estroprogestatif que le traitement substitutif avec estrogène seul sont associés à un risque accru de cancer du sein (bien que l'augmentation de ce risque soit moins prononcée avec l'estrogène seul).

De nombreuses incertitudes subsistent quant aux risques liés à un traitement hormonal de substitution (THS), en particulier concernant l'association possible entre le THS et un risque accru de cancer du sein et du taux de mortalité qui y est associé. Une étude a été publiée récemment à ce sujet dans le JAMA (28 juillet 2020)¹. La publication du JAMA traite du suivi sur 20 ans de 2 études randomisées menées chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, dans le cadre de la *Women's Health Initiative* (WHI).

Les études WHI (*Women's Health Initiative*)

À l'époque, ces études randomisées avaient révélé une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein avec le THS composé d'un estrogène + un progestatif, et une réduction du risque avec le THS composé d'un estrogène seul (réduction juste en dessous du seuil de signification statistique).

L'analyse de la période de suivi après 20 ans

Dans les années qui ont suivi la publication des données randomisées des études WHI et donc l'arrêt du traitement médicamenteux (2002 et 2004), les femmes ont fait l'objet d'un suivi en termes de risque de cancer du sein, et plusieurs analyses ont confirmé ce qui avait été constaté lors de l'arrêt des études randomisées. Le JAMA (28 juillet 2020)¹ vient de publier les résultats du suivi pendant environ 20 ans après l'arrêt des études randomisées. Il convient de noter qu'environ 4% des femmes ont suivi un THS durant les années qui ont suivi l'arrêt des études randomisées.

Les auteurs résumant les résultats de leur analyse comme suit.

- **Estrogène + progestatif.** L'incidence du cancer du sein sur 20 ans était statistiquement significativement plus élevée chez les femmes qui avaient reçu le THS estroprogestatif pendant l'étude randomisée, par rapport aux femmes ayant appartenu au groupe placebo. En termes de mortalité liée au cancer du sein, on n'a pas observé de différence statistiquement significative.
- **Estrogène seul.** L'incidence du cancer du sein et de la mortalité liée au cancer du sein sur 20 ans était statistiquement significativement plus faible chez les femmes ayant reçu le THS avec estrogène seul pendant l'étude randomisée, par rapport aux femmes ayant appartenu au groupe placebo.

Les auteurs de l'analyse du suivi sur 20 ans des deux études randomisées signalent que leurs résultats concernant le traitement à base d'estrogène seul diffèrent des résultats d'une méta-analyse récemment publiée d'études observationnelles prospectives (donc non randomisées), et des résultats d'une nouvelle analyse de la *Million Women Study* (toutes deux abordées dans les Folia de novembre 2019). En effet, dans ces études non randomisées, le THS avec estrogène seul était lui aussi associé à un risque accru de cancer du sein, même si l'augmentation du risque était moins prononcée qu'avec le THS

estrogénostatif. Selon les auteurs de l'analyse du suivi sur 20 ans, cette divergence pourrait notamment s'expliquer par les différences au niveau de l'âge auquel est débuté le THS (âge moyen plus élevé dans les études randomisées), l'intervalle entre la ménopause et le début du THS, ou la fréquence du dépistage mammographique (et donc de la probabilité de détecter un cancer du sein).

L'éditorial accompagnant l'analyse du suivi sur 20 ans

L'analyse du suivi sur 20 ans soulève plusieurs questions, qui sont approfondies dans l'éditorial² correspondant. Les auteurs de l'éditorial soulignent que même avec ces nouvelles informations, la décision de mettre en place ou non un THS à long terme reste une décision complexe, même chez les femmes qui, ayant été hystérectomisées, peuvent être traitées avec un estrogène seul.

Commentaires du CBIP

En quoi ces nouvelles données influencent-elles ce que nous avons déjà écrit à ce sujet dans les Folia?

Dans les Folia de novembre 2019, nous abordions le suivi d'études observationnelles, donc non randomisées, publié dans le *Lancet* d'août 2019. Dans cet article des Folia, le CBIP émettait l'avis suivant: "Le CBIP est d'avis que le THS peut avoir une place comme traitement à court terme (< 1 an) des troubles gênants liés à la ménopause. Cette décision doit être prise en consultation avec la patiente et la nécessité de continuer le traitement doit être évaluée régulièrement. [...] Si le THS est envisagé sur une longue période (> 1 an et certainement > 5 ans), par exemple en prévention de l'ostéoporose, le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec la patiente : celle-ci doit être clairement informée du risque accru de cancer du sein (et de thromboembolie)." Cette mise en garde a été rappelée dans les Folia de février 2020. Les résultats du suivi sur 20 ans des études WHI ne changent pas cet avis du CBIP.

NOTE

- Les produits de THS utilisés dans ces études ne sont plus ceux qui sont utilisés aujourd'hui en Belgique dans le cadre du THS.
- Il convient de rappeler que l'option "estrogène seul" ne peut être envisagée que chez les femmes ayant subi une hystérectomie, étant donné que l'utilisation d'estrogènes sans progestatif entraîne une hyperplasie de l'endomètre et un risque accru de cancer de l'endomètre.
- Dans les Folia d'août 2020, nous mentionnons les recommandations du PRAC (le Comité de pharmacovigilance de l'EMA, l'Agence européenne des médicaments) concernant le renforcement, dans les RCP, des mises en garde contre les risques liés au THS en termes de cancer du sein. Ces recommandations du PRAC s'appuient sur les données susmentionnées d'études non randomisées.

Sources spécifiques

1 Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324:369-80 (doi: 10.1001/jama.2020.9482)

2 Minami CA et Freedman RA. Menopausal Hormone Therapy and Long-term Breast Cancer Risk. Further Data From the Women's Health Initiative Trials. Editorial. *JAMA* 2020;324:347-8 (doi: 10.1001/jama.2020.9620)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.