

Peut-on modifier le risque hormonal ? Peut-on modifier le risque lié aux traitements hormonaux exogènes (contraception, ménopause) ?

Can we modify the risk of exogenous hormones (contraceptives and hormone replacement therapy)?

Mots-clés : Cancer – Sein – Progestatifs – Traitement hormonal de substitution – Mastopathies bénignes – Alcool – Obésité – Exercice physique.

Keywords:

Cancer – Breast – Progestins – Hormonal replacement therapy – Benign breast diseases – Alcohol – Obesity – Exercise.

A. Gompel*, G. Plu-Bureau*

L'incidence importante des cancers du sein, essentiellement dans les pays occidentaux, pose avec acuité la question de leur prévention. Certains facteurs de risque sont modifiables (obésité, consommation d'alcool, sédentarité), d'autres le sont peu (modification des attitudes de la vie reproductive) ou pas du tout. Lorsque les facteurs de risque sont connus, la prévention peut consister en politiques de santé publique (facilités pour l'allaitement, comme au Danemark ou en Norvège), d'éducation à la santé (campagnes nationales d'incitation à l'exercice physique ou d'éducation nutritionnelle), évaluation des risques propres à chaque individu lors du dialogue médecin/patiente ou lors de la prescription de traitements par le médecin, ou enfin, mise en œuvre de traitements pouvant antagoniser un facteur de risque reconnu (par exemple les antioestrogènes). L'évaluation des risques propres à chaque individu peut être aisée lorsque les facteurs de risque sont bien connus, comme pour les pathologies cardiovasculaires. Ce n'est pas totalement le cas pour les cancers du sein, où les facteurs

* *Unité de gynécologie médicale, Hôtel-Dieu de Paris, université Paris-Descartes.*

de risque sont plus nombreux et décrits en partie seulement. Il est cependant important de disposer de l'information lors de la décision thérapeutique. C'est ce que nous tenterons d'aborder dans ce chapitre qui concerne la contraception hormonale et les traitements de la ménopause.

Contraception hormonale

Contraception œstroprogestative

Y a-t-il un surrisque de cancer du sein lié aux contraceptifs oraux ? Les principales études ayant examiné le risque de cancer du sein pré- et postménopausique suggèrent que, s'il n'existe pas de surrisque dans les populations tous âges confondus même avec une durée prolongée, il pourrait exister un surrisque, mais qui reste modeste, lors d'un emploi prolongé chez des femmes très jeunes pour les cancers diagnostiqués en période préménopausique immédiate, évoquant un effet promoteur (surrisque toujours très inférieur à 2). En revanche, le surrisque très modeste ne semble pas persister après la ménopause. Ainsi, nous avons calculé que la fraction de cancers attribuables à l'utilisation de contraceptifs oraux en France est de 1 %. Il est montré par ailleurs que la même contraception diminue significativement le risque de cancers de l'ovaire, de l'endomètre et sans doute du côlon, d'autant plus que l'utilisation est prolongée et que cet effet sur le cancer de l'ovaire se poursuit pendant au moins 15 ans [1].

État des lieux sur le risque de cancer du sein et la prise d'œstroprogestatifs

La méta-analyse du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [2] a regroupé 54 études concernant 25 pays et a analysé 53 297 cas de cancers du sein et 100 239 témoins. Elle a observé une élévation très modérée du risque de cancer du sein chez les femmes en cours d'utilisation et dans les dix années suivant l'arrêt (RR : 1,24 ; IC₉₅ : 1,15-1,33). Le risque augmente avec l'âge au début de l'utilisation, étant plus marqué avant l'âge de 20 ans. Compte tenu de la très faible incidence chez les femmes de moins de 35 ans, le nombre attribuable reste extrêmement faible. Ainsi, les auteurs avaient calculé le nombre de cas supplémentaires attribuables à la prise de contraceptifs oraux aux États-Unis et en Europe pour 10 000 femmes dans les dix ans suivant la prise : 0,5 (0,3-0,7) entre 16 et 19 ans, 1,5 (0,7-2,3) entre 20 et 24 ans, et 4,7 (2,7-6,7) entre 25 et 29 ans. De plus, les cancers diagnostiqués sous pilule sont de meilleur pronostic et mieux différenciés que ceux diagnostiqués en dehors de la prise de contraceptif oral [2]. La composition des contraceptifs ou les autres facteurs de risque du cancer du sein (parité, âge des premières règles et utilisation de contraceptif avant la première grossesse menée à terme) ne modifient pas le risque lié aux contraceptifs oraux dans cette méta-analyse.

Depuis, un certain nombre d'études ont été publiées. La grande cohorte anglaise de 46 000 femmes suivies pas les généralistes depuis 1968-69,

correspondant à 744 000 femmes-années, n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque pour une utilisation moyenne de 44 mois (RR : 0,98 [0,87-1,10]) ; à noter que 75 % de ces femmes avaient utilisé une pilule normodosée (50 µg d'éthinyl-estradiol) et que 63,6 % avaient moins de 30 ans au début de l'utilisation [1]. De même, l'étude du planning familial d'Oxford, qui a inclus 17 032 femmes âgées de 25 à 39 ans entre 1968 et 1974, n'observe pas de surrisque [3]. La Women's CARE portant sur 4 575 cas de cancer du sein comparés à 4 682 témoins n'a pas retrouvé d'augmentation du risque dans l'ensemble de la cohorte [4]. Une étude complémentaire a observé l'effet d'une prise courte (≤ 6 mois) de contraception orale sur le risque de cancer du sein (qui avait été rapportée par trois autres études) et l'interaction possible avec les facteurs de risque classiques : 1 025 cas et 2 032 cas-contrôles ayant utilisé une contraception durant 6 mois ou moins ont été analysés. Le risque global n'était pas modifié ; une augmentation tout juste significative (OR : 1,3 [1,0-1,7]) était observée chez les femmes ayant eu un cancer avant la ménopause. L'âge précoce aux premières règles (< 12 ans), l'infertilité, l'âge tardif de la première grossesse et un antécédent familial de premier degré étaient associés à un risque plus élevé de cancer du sein sous contraceptif oral. De plus, la réalisation d'une mammographie moins de 2 ans avant était significativement associée à un risque plus élevé de cancer (RR : 1,6 [1,1-2,5]). Cela suggère que la prescription de contraception a peut-être permis de diagnostiquer plus souvent (plus tôt ?) un cancer du fait d'une utilisation plus fréquente de la mammographie chez des femmes à risque élevé, ou bien que par un biais de mémoire, les femmes confrontées à un diagnostic de cancer sont plus attentives à une utilisation antérieure de contraceptifs hormonaux que les cas-contrôles. De même, l'aggravation du risque chez des femmes ayant utilisé un contraceptif pour des indications autres que la contraception (troubles du cycle, endométriose, hémorragies génitales) suggère un biais lié à l'indication [5].

Des études scandinaves ont montré une augmentation du risque chez les femmes sous contraceptif, soit lié à la durée supérieure à 5 ans (RR : 1,3 significatif), comme le montre la Women's Lifestyle and Health Study, qui a inclus 103 027 femmes entre 1991 et 1999 suivies par registre en Norvège et en Suède [6], soit lié à la dose cumulée d'oestrogènes, comme le montre une étude menée en Norvège chez 102 443 femmes entre 1991 et 1997 (RR : 1,3 à 1,5 significatif) [7], soit lié à la dose de progestatifs (mais cette étude a un faible nombre de cas dans la catégorie doses élevées de progestatifs et avant 35 ans) [8]. Enfin, une méta-analyse de la Mayo Clinic portant sur les cancers préménopausiques et ayant analysé 34 études [9] rapporte un surrisque très modeste (OR : 1,19 [1,09-1,29]). Les femmes multipares ayant utilisé un contraceptif avant la première grossesse menée à terme avaient un risque plus élevé (OR : 1,44 [1,28-1,62]) que si la contraception avait débuté après (OR : 1,15 [1,06-1,26]) ; une utilisation de plus de 4 ans avant la première grossesse à terme était associée à un OR de 1,52 (1,26-1,82).

Facteurs de risque associés à la contraception orale

Aucune de ces études n'a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de risque de cancer du sein sous contraceptif oral autres que l'utilisation à un âge jeune ou avant la première grossesse menée à terme pour la dernière étude. D'anciennes études datant de la génération des préparations normo- et macrodosées avaient rapporté une augmentation du risque chez des femmes ayant des mastopathies bénignes si la mastopathie préexistait ou si une biopsie avait eu lieu avant la prise de contraceptif [10-13], surtout pour les cancers préménopausiques, ce qui est en accord avec un effet promoteur sur des lésions préexistantes des œstrogénostatifs. Le lien avec les antécédents familiaux restait controversé : il était retrouvé initialement par Brinton [10] lorsqu'il y avait un cancer du sein chez une sœur, mais n'était pas confirmé ultérieurement [14]. Cependant, une étude originale a utilisé une enquête chez 426 familles initialement incluses entre 1944 et 1955, car une femme avait eu un cancer du sein ; 394 sœurs et filles, 3 002 petites-filles et nièces et 2 754 épouses ont été analysées. Un RR de 3,3 (1,6-6,7) a été observé chez les femmes qui avaient un antécédent de premier degré, mais sans augmentation du risque en cas d'antécédent de deuxième degré. Cette élévation du risque était significative pour les pilules utilisées avant 1975, mais l'étude ne permet pas de conclure pour des générations plus récentes [15].

Brinton et al. [14] ont étudié l'existence de facteurs de risque de cancer du sein susceptibles d'interférer avec la contraception orale : ils ont observé une possible interaction avec l'alcool et le poids (comme pour les traitements de ménopause), mais sans que l'interaction soit vraiment significative, peut-être aussi pour des raisons d'effectifs.

Enfin, la plupart des auteurs discutent, dans le petit surrisque observé sous contraceptif, un possible biais de surveillance (comme pour l'étude CARE), ce qui ne peut être exclu, bien entendu.

De l'ensemble de ces données, on peut considérer qu'il existe un très faible surrisque de cancer du sein préménopausique lors de l'utilisation prolongée à un âge jeune au moment du développement de la glande mammaire.

Peut-on prévenir ce risque en sélectionnant les indications ?

Si les œstrogénostatifs sont indiqués comme contraception et compte tenu des autres effets bénéfiques, la balance bénéfice/risque est largement positive. En revanche, les indications de confort comme la régularisation des cycles, qui peut être obtenue en 10 jours de traitement progestatif, ne nécessite sans doute pas de prendre un risque, même modeste. Les femmes ayant des sœurs atteintes (en dehors des familles mutées où la prévention du cancer de l'ovaire offre un bénéfice sans doute très supérieur au faible risque mammaire) doivent faire l'objet d'une discussion soignée pour le choix de leur contraception. Une mastopathie ayant fait l'objet d'une biopsie préalable doit aussi inciter à une prescription raisonnée, c'est-à-dire en dernière ligne si un autre mode contraceptif n'est pas possible, surtout s'il y avait une prolifération

épithéliale et encore plus avec atypies, si l'on en croit un mécanisme promoteur sur des lésions préexistantes, ce qui paraît le mécanisme le plus probable. Il est d'ailleurs rapporté un effet plus important sur les cancers de type lobulaire, comme observé pour le THS.

En dehors du marketing et dans l'état actuel des connaissances, aucune donnée ne permet de privilégier un type d'association plutôt qu'un autre. La drospirirone, qui est un progestatif non norstéroïde, sera peut-être différente mais a encore peu documenté son action mammaire, et uniquement dans des données précliniques [16, 17]. Aucune information clinique ne permet donc de privilégier actuellement les progestatifs non norstéroïdes dans les associations œstroprogestatives. On peut cependant proposer des doses limitées de stéroïdes pour des contraceptions prolongées. L'absence de mastodynies sous contraception pourrait être un signe de bonne tolérance mammaire du produit employé. Les mastodynies sont plus fréquentes dans les associations moins androgéniques mais sont aussi fonction d'une susceptibilité individuelle qui peut traduire un état de réceptivité anormale du tissu mammaire aux traitements hormonaux.

Une prévention chimique par application topique mammaire d'un antioestrogène permettra peut-être d'exercer une prévention efficace vis-à-vis du possible effet promoteur des œstrogènes chez les femmes à haut risque.

Enfin, il est possible que des profils de risque liés à des métabolisations mammaires des stéroïdes ou à des variants des récepteurs hormonaux puissent dans l'avenir être dégagés par l'étude des polymorphismes (voir infra), ce qui a été rapporté pour le récepteur des androgènes [18].

Progestatifs

Très accusés ces dernières années, ces produits sont-ils si dangereux et doivent-ils être tous considérés de manière identique ? Les progestatifs appartiennent à différentes classes thérapeutiques et peuvent être utilisés selon des schémas très variés et dans des indications multiples. La France est unique par le nombre de molécules dont elle dispose. Un fait peu connu est que, malgré un taux d'hystérectomies parmi les plus faibles des pays occidentaux, l'incidence du cancer de l'endomètre y est également le plus faible [19], ce qui est sans doute dû, au moins en partie, à une utilisation importante de progestatifs, notamment en période préménopausique.

Microprogestatifs et risque de cancer du sein

Qu'en est-il du risque de cancer du sein ? Ce type de contraception reste globalement peu utilisé : 5 à 15 % des femmes ont ainsi rapporté une utilisation au cours de leur vie en Europe du Nord [20]. L'indication repose essentiellement sur une contre-indication à l'utilisation d'œstrogènes par voie orale (femmes ayant présenté un accident vasculaire thromboembolique ou présentant une maladie auto-immune, lupus par exemple). Du fait de cette faible utilisation, peu d'études ont analysé leur impact potentiel sur le risque de cancer du sein. Cependant, la méta-analyse d'Oxford

[2] a permis de réanalyser les données provenant de 7 études épidémiologiques, essentiellement cas-témoins, fournissant des informations sur ce type de contraception. Cette méta-analyse a permis de comparer 725 cas de cancer du sein et 528 femmes témoins. Le risque relatif de cancer du sein estimé était de $1,12 \pm 0,064$ (déviations standard) avec un risque à $1,19 \pm 0,153$ pour les utilisatrices sur une durée de plus de 4 ans. Deux études récemment publiées confirment ces résultats : elles ne mettent pas en évidence d'effet de la durée pour ce type de contraception [6, 7].

Contraception injectable ou par implant

• Progestatif injectable

Cette contraception consiste en une injection trimestrielle d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à la dose de 150 mg par injection. Elle n'est pas utilisée en France. Le MPA injectable est un pregnane qui est au départ relativement concentré, assez antigonadotrope, puis avec une concentration décroissante.

La méta-analyse d'Oxford a estimé un risque poolé à partir des données de deux études : 339 cancers du sein et 1 935 femmes témoins ont été analysés. Aucune augmentation significative du risque n'a été observée. Les auteurs ne montraient pas d'effet-durée de ce type de contraception.

Trois autres études ont été publiées plus récemment. L'étude de Shapiro [21] analysant des données sud-africaines incluant 484 cas de cancer du sein et 318 femmes témoins confirme ces résultats. Dans l'étude CARE [4], seulement 2,25 % des femmes avaient déjà utilisé ce type de contraception. Aucune augmentation significative du risque n'a été observée. Il existe cependant un effet-durée significatif, mais probablement dû à un risque significativement abaissé pour les femmes ayant utilisé ce type de contraception (0,60 [0,37-0,98]) durant moins de 6 mois. Ce calcul repose sur 26 cas et 44 femmes témoins. Enfin, la 4 Corners Study a tout récemment publié ses résultats [22]. Il s'agit d'une étude cas-témoins analysant 2 318 cas de cancer du sein comparés à 2 515 femmes témoins ; 73 cas et 79 témoins avaient utilisé une contraception injectable sans augmentation de risque (OR : 1,23 [0,88-1,73]). Dans le sous-groupe des femmes ayant utilisé ce type de contraception pour la première fois après l'âge de 35 ans (35 cas et 19 témoins), il existe une augmentation significative du risque (OR : 1,98 [1,12-3,52]).

• Contraception par implant

L'étude CARE [4] a analysé l'utilisation du Norplant® (implant de lévonorgestrel d'une durée de 5 ans). Malheureusement, les données concernent très peu de femmes utilisatrices (5 cancers du sein et 7 femmes témoins). L'odd-ratio de cancer du sein est de 0,67 (0,21-2,13). Aucune augmentation significative du risque n'a été retrouvée dans la surveillance postmarketing du Norplant®, mais le recul est probablement très insuffisant pour pouvoir conclure [23]. Enfin, la 4 Corners Study a aussi recueilli ce type d'utilisation [22]. Basé sur 15 cas et 2 témoins utilisatrices de Norplant®, les auteurs observent une très forte augmentation significative du risque de cancer du

sein lié à cette utilisation (OR : 8,59 [1,92-38,39]). Ces résultats, basés sur un très petit nombre de femmes, sont les plus récents, mais la puissance statistique de l'étude est faible pour cette utilisation.

Il existe un autre type de contraceptif : il s'agit d'un implant unique délivrant de petites doses d'étonogestrel (3 keto-désogestrel), métabolite actif du désogestrel, pour une période de 3 ans. À notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'a analysé le risque de cancer du sein lié à ce produit.

Contraception par dispositif intra-utérin bioactif

Cette contraception se diffuse largement en raison de la meilleure tolérance endométriale de ce type de dispositif intra-utérin (DIU). Une seule étude épidémiologique a évalué le risque de cancer du sein chez les utilisatrices [24]. Il s'agit d'une étude postmarketing finlandaise ayant évalué l'incidence de cancer du sein chez 17 360 femmes. Cette incidence a ensuite été comparée à l'incidence nationale finlandaise : aucune différence significative n'a été observée entre les deux populations. Cependant, ce type d'étude est de niveau de preuve assez faible, car elle ne permet pas de prendre en compte les principaux facteurs de risque de cancer du sein.

• DIU au Norgestrel® et femmes ayant un cancer du sein

Une étude de cohorte rétrospective analysant le risque de récurrence de cancer du sein chez les utilisatrices de ce type de dispositif vient d'être publiée [25]. Après un suivi moyen d'environ 3 ans, 17 récurrences sont survenues dans le groupe des 79 femmes utilisatrices (21,5 %) versus 20 dans le groupe des 120 femmes non-utilisatrices (16,6 %). Cette différence est non significative ($p = 0,11$). Deux sous-groupes de femmes utilisatrices ont été identifiés : celles qui utilisaient déjà ce type de DIU au moment du diagnostic (groupe A ; $n = 38$) et celles qui ont débuté cette utilisation après le traitement de la tumeur (groupe B ; $n = 41$). Dans le groupe A, le risque de récurrence est à la limite de la significativité (RR : 3,39 [1,01-11,35]), tandis que ce risque est de 1,48 (0,62-3,49) dans le groupe B. Il faut cependant noter que les patientes avaient plus fréquemment un envahissement ganglionnaire dans le groupe A que dans le groupe B : 47,4 % versus 29,3 % respectivement. L'interprétation de ces résultats doit être prudente et, comme le soulignent les auteurs, d'autres études sont indispensables pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

Macroprogestatifs et risque de cancer du sein

Sur la base des éléments impliquant un déséquilibre hormonal avec insuffisance en progestérone et hyperœstrogénie relative dans la genèse des mastopathies bénignes, l'utilisation d'un traitement progestatif à doses antigonadotropes est fréquente en France. Dans les années 1970, la prescription de progestatifs reposait sur l'hypothèse que cette thérapeutique, en particulier les dérivés 19-nortestostérone, utilisés à une dose antigonadotrope, pouvait réduire le risque de cancer du sein.

Dans ce contexte, une étude de cohorte a été initiée à la fin des années 70 à partir des consultations de deux centres de sénologie (hôpital Necker et institut Gustave-Roussy) [26, 27]. Cette cohorte est constituée de 1 150 femmes présentant une mastopathie bénigne ou une mastodynie essentielle, recrutées entre 1976 et 1979. Le risque de cancer du sein après 10 ans de suivi (total de 12 462 personnes-années) a été estimé en tenant compte des principaux facteurs de risque. Les progestatifs étaient divisés en deux classes : les dérivés de la 19-nortestostérone, et les autres progestatifs. L'utilisation de dérivés de la 19-nortestostérone était significativement associée à une diminution du risque. Cette diminution était d'autant plus importante que la durée d'utilisation était longue (test de tendance linéaire ; $p = 0,02$). L'utilisation des autres progestatifs n'était pas associée à une modification du risque ; concernant cette dernière catégorie, le recul d'utilisation n'était pas suffisant pour obtenir une bonne estimation du risque. Ces résultats suggèrent donc que certaines catégories de progestatifs utilisés à doses antigonadotropes pourraient avoir un effet bénéfique sur le risque de cancer du sein chez des femmes présentant une mastopathie bénigne. Le suivi de cette cohorte se poursuit pour tenter d'évaluer à plus long terme l'effet et les autres catégories de progestatifs utilisés sur le risque de cancer du sein. Les premières analyses des données à 20 ans de suivi vont dans le même sens que celles à 10 ans de suivi.

L'étude de cohorte E3N vient de publier des résultats concernant l'utilisation de macroprogestatifs chez des femmes préménopausiques entre 40 et 50 ans [28]. Les auteurs ont sélectionné uniquement les femmes ayant utilisé un traitement progestatif entre la période 40-50 ans ou les patientes non-utilisatrices. Un sous-groupe de 73 664 femmes a été suivi en moyenne durant 9 ans ; les femmes ont répondu très régulièrement à un autoquestionnaire concernant l'utilisation des différentes thérapies hormonales et des pathologies associées. Au cours du suivi, 2 390 cancers du sein sont apparus. Globalement, l'utilisation de progestatifs n'est pas associée dans cette étude au risque de cancer du sein (RR : 1,01 [0,93-1,11]). Cependant, dans le sous-groupe de femmes les ayant utilisées plus de 4,5 ans, le RR est de 1,13 ($p = 0,012$). Pour les femmes avec traitement progestatif en cours d'utilisation au moment du diagnostic, le risque est de 1,44 (1,03-2,00) pour une durée de plus de 4,5 ans.

Ces résultats sont donc en apparente contradiction. Cependant, la comparaison est probablement très difficile pour différentes raisons : la population étudiée n'est pas identique et les doses et la durée d'utilisation par cycle des progestatifs ne sont pas documentées. Ce défaut d'information ne permet pas d'évaluer de façon précise l'éventuelle action antigonadotrope des différents produits. Par ailleurs, l'indication de ces thérapies progestatives n'est pas clairement précisée. Le choix de n'inclure que les femmes utilisatrices entre 40 et 50 ans, ignorant donc l'histoire antérieure, pourrait induire le même type de biais de sélection. Enfin, le niveau de risque de base des deux populations n'est pas identique, ce qui ne permet pas une comparaison directe des risques relatifs de ces deux études.

• Indications des progestatifs

Pour comprendre les types de prescription des progestatifs, il est nécessaire de connaître leur emploi clinique et leurs caractéristiques, qui sont foncièrement différentes. Cela permettra peut-être de mieux évaluer les risques. Les progestatifs sont souvent prescrits dans des conditions gynécologiques qui peuvent être associées à des facteurs de risque plus élevé de cancer du sein : pathologies endométriales, mastopathies bénignes, troubles du cycle. L'analyse des indications de prescription dans la cohorte française GAZEL [29] confirme l'hypothèse d'un biais de prescription ou de risque inhérent plus élevé chez les femmes recevant des progestatifs.

• Types d'administration des progestatifs

Les progestatifs sont divisés en classes : progestérone, dérivés de la nortestostérone, pregnanes, norpregnanes, et dérivés de la spironolactone. Les effets de ces différentes molécules varient à la fois selon la classe à laquelle ils appartiennent, la molécule, la dose utilisée et le nombre de jours d'emploi par cycle. Chaque molécule possède une affinité spécifique pour le récepteur de la progestérone mais interagit aussi, selon la classe, avec d'autres récepteurs stéroïdiens, comme celui de l'estradiol, de la testostérone, des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

Pour les progestatifs norstéroïdes, trois schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- schéma 1 : une utilisation quotidienne à très faible dose (contraception microprogestative) ;
- schéma 2 : au moins 18 jours par cycle : on obtient ainsi une action antigonadotrope qui peut être utile soit en contraception, soit pour minimiser le taux d'estradiol endogène dans certaines circonstances cliniques d'hyperœstrogénie ;
- schéma 3 : 10 jours par cycle : on parle de "traitement substitutif" mais sans aucune action contraceptive ni antigonadotrope.

La progestérone ou la rétroprogestérone ne possèdent pas ces types d'action antigonadotrope. Seul le schéma 3 peut être utilisé en période d'activité génitale. Par ailleurs, les progestatifs de type pregnane ou norpregnane ne sont pas utilisés selon le schéma 1.

• Types de progestatifs

La composante androgénique des progestatifs peut être associée à l'augmentation du poids et de l'insulinorésistance, facteurs favorisant le risque de cancer du sein. Les androgènes, en revanche, pourraient avoir une action favorable sur les cellules mammaires. L'action glucocorticoïde de certains progestatifs peut contribuer à un effet systémique et local plutôt délétère [30]. Les progestatifs norstéroïdes ont de plus une activité œstrogénique qui peut se rajouter à une sécrétion endogène d'estradiol mal freinée quand ils ne sont pas employés à dose antigonadotrope.

• Susceptibilité individuelle

Les voies de recherche, à la fois sur la longueur des triplets CAG du récepteur des androgènes ou la présence de certains polymorphismes du récepteur de la progestérone, sont probablement intéressantes dans ce contexte de susceptibilités individuelles

au cancer du sein et pour contribuer à expliquer les différences observées en fonction du type de progestatif utilisé. De même, des polymorphismes, amplification ou mutation du récepteur de l'œstradiol, peuvent être associés à des niveaux de risque différents et pourraient en particulier expliquer des susceptibilités personnelles exagérées aux traitements œstrogéniques exogènes [31, 32]. Ces polymorphismes aboutissent à une diminution de l'effet progestatif et androgénique et à une amplification de l'effet œstrogénique. Des enzymes impliqués dans la métabolisation des stéroïdes peuvent aussi avoir une activité modifiée, avec des voies préférentielles qui pourraient favoriser la production de dérivés plus délétères.

• **Peut-on envisager l'utilisation d'un antiprogestatif dans la prévention des traitements progestatifs ?**

L'utilisation clinique des antiprogestatifs est actuellement le fait de la contraception d'urgence. Il existe des essais de développement dans des pathologies plus chroniques comme l'endométriose ou les myomes utérins. La sécurité endométriale n'est pas clairement établie. Quand à l'action mammaire des antiprogestatifs, elle n'a pas fait la preuve de son intérêt jusqu'ici.

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS)

L'âge étant un facteur de risque de cancer du sein, l'augmentation éventuelle du risque est particulièrement importante à évaluer. Toute attitude de prévention est particulièrement recommandée. La responsabilité du THS dans l'incidence croissante du cancer du sein est variablement appréciée. L'IARC a publié cette année un document ("*Attributable causes of cancer in France in the year 2000*"), qui reprend les risques publiés par la MWS pour les appliquer à la France, où on sait que l'utilisation des produits est différente de celle des autres pays d'Europe (voir infra). À partir de ces données, le nombre de cancers attribuables serait de 12 %. Nous avons refait ces calculs en utilisant les chiffres publiés dans l'étude E3N et arrivons à une fraction attribuable de 6 %, avec une hypothèse d'utilisation maximale de 30 % des femmes en appliquant les hypothèses de durées connues.

Quelle est l'amplitude du risque selon les principales études ?

Les premiers grands résultats ont été publiés en 1996 par le groupe d'Oxford, qui a effectué une méta-analyse sur données individuelles [33]. Cinquante deux études ont ainsi été réunies, permettant d'estimer un risque global évalué sur plus de 52 000 femmes présentant un cancer du sein et plus de 100 000 femmes témoins. Les femmes utilisant un traitement depuis plus de 5 ans au moment du diagnostic ou l'ayant arrêté depuis moins de 5 ans ont un RR de 1,3 (significatif) par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé ce type de traitement. Plus la durée d'utilisation est longue, plus le risque augmente ($p \leq 0,003$). Cette méta-analyse ne montrait pas de différence significative entre les traitements combinés œstroprogestatifs et les traitements œstrogéniques seuls.

Les résultats de la Women Health Initiative (WHI) ont confirmé ces résultats, mais avec un poids important car il s'agissait de la première étude randomisée.

Deux essais thérapeutiques indépendants ont été menés dans le cadre de la WHI. Le premier (WHI-1) est un essai randomisé contre placebo évaluant un traitement comportant 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogesterone (MPA) utilisé en continu [34]. Le deuxième essai (WHI-2) analyse 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés chez des femmes hystérectomisées [35]. Les résultats montrent une augmentation significative du risque du même ordre que précédemment (RR : 1,26 [1,01-1,5]) associé à l'utilisation du traitement combiné, alors que le traitement œstrogénique seul n'induit aucune augmentation significative du risque. L'interprétation doit être prudente en raison des différences entre les deux essais : les caractéristiques des femmes ne sont pas identiques ; en particulier, la proportion de femmes obèses était plus élevée dans l'essai WHI-2. Or, le traitement hormonal de la ménopause n'augmente pas ce risque chez les femmes obèses qui sont à plus fort risque que les femmes minces, sans doute par aromatisation exagérée. Cela pourrait expliquer l'absence apparente de surrisque avec les œstrogènes seuls dans cet essai. En effet, la plupart des autres études épidémiologiques ont montré un effet délétère des œstrogènes seuls pris de manière prolongée sur le risque de cancer du sein [33].

L'étude d'observation anglaise Million Women Study [36] n'a pas montré de risque différent lié aux différents types de progestatifs. Les auteurs rapportent une augmentation du risque de cancer du sein avec les œstrogènes seuls (RR : 1,30 [1,22-1,38]) et avec les traitements combinés (RR : 2,00 [1,91-2,09]). Il n'existe pas dans cette étude de différence significative du risque en fonction des différents progestatifs combinés à l'œstrogénothérapie.

L'étude française E3N a permis d'évaluer l'impact des traitements substitutifs de la ménopause plus spécifiquement utilisés en France et suggère une différence de niveau de risque en fonction des types de progestatifs [28]. Cette étude a suivi 80 377 femmes pour une durée moyenne de 8,1 ans ; 2 354 cancers du sein ont été diagnostiqués lors du suivi. Aucune augmentation n'a été observée avec un traitement associant estradiol et progestérone naturelle ou son dérivé proche, la dydrogestérone. En revanche, la prise d'estradiol associée à un progestatif de synthèse augmente le risque (RR : 1,69 [1,50-1,91]). Les auteurs ont aussi calculé un risque de cancer du sein (RR : 1,25 [1,11-1,41]) lié à l'utilisation de différents traitements (pour une même femme au cours de sa ménopause) correspondant à un suivi de 130 594 femmes-années et 538 cancers du sein apparus lors du suivi. Ce type d'utilisation (avec changement) reflète probablement mieux la "vraie vie" du THS. Il s'agit d'une étude non randomisée et des biais de sélection sont toujours possibles. Ainsi, les femmes supportant l'association estradiol/progestérone pendant plusieurs années ont peut-être un risque moindre de cancer du sein.

Citons enfin une étude épidémiologique allemande très récente, qui a analysé les différents types de progestatifs et les modes de traitement (continu ou séquentiel). Il s'agit d'une étude cas-témoins incluant 3 464 cancers du sein appariés à 6 657 femmes témoins. Le risque de cancer du sein chez les utilisatrices en cours est du même niveau que celui de la MWS (OR : 1,73 [1,55-1,94]) et est plus important pour les carcinomes lobulaires que pour les carcinomes canalaire, comme l'ont montré la plupart des études ayant analysé le type histologique de cancer associé au THS. Ce risque est plus important pour les traitements combinés œstroprogestatifs par rapport aux traitements œstrogéniques seuls (OR : 1,99 [1,77-2,23] versus 1,15 [0,99-1,34]). Le risque semble significativement plus important pour les utilisatrices du traitement continu (OR : 2,10 [1,85-2,38]) par rapport au traitement cyclique (OR : 1,64 [1,39-1,93] ; hétérogénéité entre ces deux risques : $p = 0,01$). Les analyses tenant compte du type de progestatif permettent de distinguer les progestatifs à plus haut risque (norethistérone et lévonorgestrel : OR : 2,27 [1,98-2,62]) et ceux dérivés de la progestérone, vraisemblablement à plus faible risque (OR : 1,47 [1,12-1,93]). Cela était déjà le cas dans les études précédentes concernant les schémas d'administration [37]. Une analyse poolée que nous avons effectuée montre des arguments pour un risque plus élevé des traitements continus, surtout dans des études de cohorte, mais ces traitements étaient en majorité des traitements norstéroïdes (données non publiées).

Survie et cancer du sein sous THS

Il semble qu'il existe une meilleure survie des cancers diagnostiqués sous traitement combiné. La publication récente des données d'une étude américaine prospective de suivi (10,3 ans en moyenne) de 12 269 femmes de plus de 50 ans atteintes de cancer du sein a montré que le pronostic des cancers diagnostiqués sous THS combiné était significativement meilleur (risque de décès : 0,73 [0,59-0,91]) que ceux diagnostiqués chez les femmes n'ayant pris aucun traitement ou ayant pris un traitement par œstrogènes seuls [38]. Les tumeurs diagnostiquées sous traitement seraient mieux différenciées et de meilleur pronostic, soit parce que l'effet promoteur s'exerce sur des tumeurs très hormono-sensibles, soit par le biais de dépistage, les femmes sous traitement étant mieux suivies. De plus, cette étude montre (tout comme la WHI) que les femmes sous THS ont significativement plus de mammographies que celles qui n'ont pas pris de traitement. Ce biais n'est pas tout à fait éliminé dans l'étude WHI malgré la randomisation, car il ne s'agissait pas vraiment d'une étude en double aveugle (les femmes traitées et les médecins qui les suivaient pouvant savoir si elles recevaient ou non un traitement hormonal). Cette observation amène aussi à considérer que l'arrêt du traitement par une majorité de femmes diminuerait potentiellement le recours aux consultations de surveillance annuelle, faisant ainsi perdre le bénéfice du suivi régulier.

Peut-on diminuer ce risque ?

L'ensemble de ces études suggère qu'il existe un effet modéré du traitement substitutif de la ménopause sur le risque de cancer du sein, qui peut varier selon le traitement utilisé.

Effet-durée

L'augmentation du risque semble être liée à la durée du traitement. Dans l'étude WHI, aucune augmentation n'est observée en 5 ans chez les femmes qui n'avaient pas pris de traitement avant l'entrée dans l'essai. Seules les femmes ayant pris un traitement durant au moins 7 ans avaient un surrisque de cancer du sein. Il est donc effectivement souhaitable de limiter la durée aux besoins de la femme.

Un risque plus élevé en débutant immédiatement à la ménopause ?

Une publication récente de la WHI [39] suggère que ce pourrait être le cas pour les traitements combinés. Cette étude a poolé les données de l'essai randomisé de la WHI [34] et des études d'observation de la même cohorte. Les femmes de la cohorte observationnelle étaient plus souvent utilisatrices de traitement à un âge jeune. Cependant, il existait un effet-durée confondant, c'est-à-dire que peu de femmes avaient débuté le THS à un âge tardif et l'avaient utilisé longtemps, le groupe le plus important étant celui qui l'avaient utilisé à un âge jeune. Cette étude ne permet donc absolument pas, à notre avis, de confirmer une sécurité d'emploi différente si le traitement est débuté à distance de la ménopause.

Peut-on recommander une administration plutôt qu'une autre (continue ou séquentielle) ?

Malheureusement, dans la cohorte française, les séquences d'administration ne sont pas recueillies lors des questionnaires, pas plus que les doses. En France, le type de traitement le plus commun associe estradiol et progestérone pendant 25 jours. Il n'existe pas de données comparatives avec d'autres modes d'administration. On peut cependant s'interroger sur le fait que le risque relatif relativement faible de 1,25 (voir supra), observé dans la cohorte E3N chez les femmes ayant utilisé plusieurs traitements, puisse être notamment lié à ce type d'administration. Il est possible qu'une période d'interruption de quelques jours tous les mois puisse favoriser l'élimination de cellules par apoptose, comme cela a été suggéré [40], ou bien que cette période d'interruption puisse être importante pour permettre la régulation de phénomènes de type inflammatoire ou angiogénétiques moins bien connus, mais dont on sait qu'ils peuvent interagir avec les stéroïdes [40].

Les résultats de l'étude E3N nécessitent d'être confirmés, sans qu'il soit certain qu'ils le soient dans un avenir proche compte tenu du fait que l'utilisation de la progestérone était, jusqu'à leur publication, pratiquement réservée à la France. Dans l'intervalle, on ne peut que préconiser son emploi aux dépens des autres progestatifs.

Certains proposent de ne pas donner de progestatifs associés aux œstrogènes chez les femmes ayant encore leur utérus. Cela ne nous semble pas sérieux en raison des risques endométriaux de l'administration d'œstrogènes seuls. De plus, il existe peut-être des effets bénéfiques de la progestérone et de ses métabolites au plan cognitif, mais qui demandent à être confirmés en clinique.

Évaluation individuelle

Cette augmentation du risque s'exercerait par un effet promoteur et disparaîtrait en quelques années à l'arrêt du traitement, comme observé avec les contraceptifs oraux. Les mêmes précautions que celles énoncées pour les contraceptifs sont aussi sans doute à recommander. Il est important pour la pratique clinique d'essayer d'évaluer les facteurs de risque des femmes chez lesquelles se pose l'indication d'un THS (femmes symptomatiques dont la qualité de vie est compromise par les signes fonctionnels climatiques). La forte densité mammaire [41], les mastodynies [42], les antécédents familiaux de cancer du sein et les antécédents de mastopathie bénigne, en particulier de maladie proliférante, doivent inciter à une plus grande prudence, car ils sont associés à un plus fort risque de cancer du sein.

Il est important d'éduquer les femmes quant à leur poids, l'activité physique et la consommation d'alcool, qui constituent des facteurs modifiables de risque de cancer du sein, même sous THS. Certains de ces facteurs de risque ont en effet une interaction rapportée avec le THS : l'alcool augmenterait le risque [43] et l'exercice physique diminuerait le RR chez les femmes sous THS ou ayant un antécédent familial [44].

L'évaluation individuelle par le biais de profils de risque pharmacologique sera sans doute particulièrement utile pour affiner les posologies et les molécules en fonction des voies métaboliques des stéroïdes, si l'estradiol et la progestérone sont encore utilisés lorsque ces outils seront disponibles [45]. Cela est surtout connu pour le métabolisme de l'estradiol en dérivés pouvant former des quinones et donc des adduits d'ADN (catecholœstrogènes), alors que les voies méthoxy seraient plutôt bénéfiques. De même, la production de dérivés 16-hydroxy serait plus délétère que les 2-hydroxy [46]. Il est vraisemblable qu'une évaluation de ces traits génétiques sera possible dans un futur plus ou moins lointain, permettant d'adapter ou de choisir les produits prescrits en fonction de la tolérance individuelle pressentie.

La place d'une prévention chimique par application topique d'antioestrogènes nous paraît particulièrement prometteuse dans ce contexte, à condition que la sécurité endométriale ait été évaluée [47]. En revanche, compte tenu des effets secondaires d'une utilisation systémique d'antioestrogènes, il ne peut être licite d'envisager un emploi commode (risque de thrombose veineuse qui s'accroît avec l'âge). Il est cependant à noter qu'il existe en développement un produit associant œstrogènes conjugués équins et un SERM : le bazedoxifène [48]. Dans une étude préclinique, le SERM antagonise l'action proliférative endométriale. Cela étant, la sécurité d'emploi reste à évaluer, en particulier sur le plan veineux.

Conclusion

Le cancer du sein est un cancer multifactoriel et, dans la plupart des cas, hormono-dépendant. Le rôle des hormones exogènes reste limité puisque celles-ci ne rendent compte que d'une grande minorité des cas observés de cancer du sein. La balance bénéfique/risque est plus que claire en ce qui concerne la contraception orale. Il est possible que ce soit aussi le cas pour le THS, mais cela n'a pas été vraiment évalué. Cependant, l'éviction des traitements hormonaux de femmes à risque peut-être permettre de diminuer encore la part des cancers attribuables aux hormones exogènes. Il est aussi possible que la détection plus pertinente de profils plus à risque permette, dans les années à venir, de traiter les femmes à moindre risque pour conserver une qualité de vie souvent altérée en l'absence de traitement de ménopause.

Références bibliographiques

[NOTE : impossible d'insérer des commentaires dans cette partie biblio : les notes sont donc insérées dans le texte directement (bleu surligné jaune).]

- [1] Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives : cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- [2] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
- [3] Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer: findings in a large cohort study (1968-2004). *Br J Cancer* 2006;95:385-9.
- [4] Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England J Med* 2002;346:2025-32.
- [5] Folger SG, Marchbanks PA, McDonald JA et al. Risk of breast cancer associated with short-term use of oral contraceptives. *Cancer Causes Control* 2007;18:189-98.
- [6] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1375-81.
- [7] Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003;105:844-50.
- [8] Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003;88:50-7.
- [9] Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer : a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings* 2006;81:1290-302.
- [10] Brinton LA, Hoover R, Szklo M, Fraumeni JF Jr. Oral contraceptives and breast cancer. *Int J Epidemiol* 1982;11:316-22.
- [11] Janerich DT, Polednak AP, Glebatis DM, Lawrence CE. Breast cancer and oral contraceptive use: a case-control study. *Journal of chronic diseases* 1983;36:639-46.
- [12] Lees AW, Burns PE, Grace M. Oral contraceptives and breast disease in premenopausal Northern Albertan women. *Int J Cancer* 1978;22:700-7.
- [13] Paffenbarger RS Jr, Fasal E, Simmons ME, Kampert JB. Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. *Cancer* 1977;39:1887-91.

- [14] Brinton LA, Gammon MD, Malone KE et al. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception* 1997;55:197-203.
- [15] Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama* 2000;284:1791-8.
- [16] Otto C, Altmann H, Klewer M et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 2008;149:3952-9.
- [17] Fu XD, Golgia L, Flamini MI et al. comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nesterorone on breast cancer cell migration and invasion. *BMC Cancer* 2008;8:166 (+ n° pages ?).
- [18] Suter NM, Malone KE, Daling JR et al. Androgen receptor (CAG)_n and (GGC)_n polymorphisms and breast cancer risk in a population-based case-control study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:127-35.
- [19] Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990's. *Eur J Cancer* 2008;44:1345-89.
- [20] La Vecchia C, Franceschi S. Progestogen-only contraceptives and cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:113-5.
- [21] Shapiro S, Hoffman M, Truter H et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives *Am J Epidemiol* 2000;151:396-403.
- [22] Sweeney C, Baumgartner KB Herrick JS et al. Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among US hispanic and non-hispanic white women. *Int J Cancer* 2007;121:2517-23.
- [23] Norplant ICso. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants : contraceptive efficacy and reproductive health. *Contraception* 2001;63:167-86.
- [24] Backman T, Jaakkola K, Inki P et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:813-7.
- [25] Trinh XB, Makar AP, Buytaert G et al. Use of levonorgestrel-releasing intra-uterin system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008;90:17-22.
- [26] Plu-Bureau G, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994;70:270-7.
- [27] Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a french cohort study of premenopausal women with benign bresat disease. *Canc Detect Prev* 1999;23:290-6.
- [28] Fabre A, Mesrine S, Desreux J et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk *Br J Cancer* 2007;96:841-4.
- [29] Ringa V, Varnoux N, Zins M et al. Association between premenopausal progestogen use and postmenopausal hormonal therapy in the GAZEL cohort. *Maturitas* 2007;58:216-25.
- [30] Moutsatsou P. The glucocorticoid receptor signalling in breast cancer. *J Cell Mol Med* 2008;12:145-63.
- [31] Holst F, Stahl PR, Ruiz C et al. Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. *Nature genetics* 2007;39:655-60.
- [32] Conway K, Parrish E, Edmiston SN et al. Risk factors for breast cancer characterized by the estrogen receptor alpha A908G (K303R) mutation. *Breast Cancer Res* 2007;9:R36 (compléter ?).
- [33] Cancer. CGoHFib.?? Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.

- [34] Chlebowski 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. *Jama* 2003;289:3243-53.
- [35] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:1701-12.
- [36] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- [37] Gompel A. Hormone replacement therapy and breast cancer: the european view. *Eur Clin Obstet Gynecol* 2007;3:7-15.
- [38] Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A et al. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:864-71.
- [39] Prentice R, Stefanick M, Manson J et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207-16.
- [40] Desreux J, Kebers F, Noel A et al. Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cell apoptosis in vitro and in vivo. *Breast* 2003;12:142-9.
- [41] Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008;10:201.
- [42] Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a french cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1229-31.
- [43] Nielsen NR, Gronbaek M. Interactions between intakes of alcohol and postmenopausal hormones on risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:1109-13.
- [44] Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57-64.
- [45] Diergaarde B, Jupe ER, Manjeshwar S et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism, estrogen plus progestin hormone therapy use, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1751-9.
- [46] Mueck AO, Seeger H. Breast cancer: are estrogen metabolites carcinogenic? *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):62-5.
- [47] Rouanet P, Dravet F, Pujol S et al. Neoadjuvant percutaneous 4-hydroxytamoxifen decreases breast tumoral cell proliferation: a prospective controlled randomized study comparing three doses of 4-hydroxytamoxifen gel to oral tamoxifen. *J Clin Oncol* 2005;23:2980-7.
- [48] Kharode Y, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS. The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifen, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology* 2008.