

Approche de la ménopause chez la femme à risque de cancer du sein

P. This^{1,2*}, C. Cormier³

¹Service de chirurgie à orientation sénologique, Institut Curie, 75231 Paris cedex 05, France ;

²service de gynécologie, hôpital de Versailles, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay cedex, France ;

³service de rhumatologie A, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris cedex 14, France

Résumé

L'augmentation faible, mais significative du risque de découverte d'un cancer du sein sous traitement hormonal substitutif estroprogestatif et la remise en question récente des bénéfices coronariens de ce traitement ont amené de nombreux auteurs à insister sur la nécessité d'en évaluer le rapport bénéfices/risques avant sa prescription. Cette évaluation est particulièrement importante chez les femmes présentant déjà une augmentation de leur risque de cancer du sein en raison d'une prédisposition génétique, d'un contexte familial, ou d'une mastopathie à risque. Dans ce cadre, il importe d'évaluer le risque absolu de cancer du sein de la patiente, de préciser sa demande, et les symptômes ou syndromes l'amenant à demander un traitement de la ménopause, d'évaluer son risque d'ostéoporose, de passer en revue les différentes possibilités thérapeutiques, qui ne se résument plus à ce jour aux seuls traitements estroprogestatifs, et d'informer loyalement la patiente. Dans cet article nous proposons, en attendant le résultat des essais thérapeutiques en cours, une approche pragmatique, et un arbre de décision pour faciliter les choix partagés du médecin et de la patiente.

**Correspondance et tires a part.*

Adresse e-mail : pthis@ch-versailles.fr (P. This).

L'allongement de la durée de vie de la femme, la médiatisation des effets de la ménopause, et des bénéfices des traitements hormonaux substitutifs (THS) ou de leurs « équivalents » à base de plantes, amènent de plus de femmes à demander ces traitements à leurs médecins

De fait, certains effets de la carence estrogénique, comme le risque de maladie coronarienne ou les conséquences de la déminéralisation osseuse posent un problème de santé publique, notamment en terme de coûts pour la société. Parallèlement à ce mouvement, certaines études, il est vrai d'observation, ont retrouvé une augmentation faible, mais significative du risque de cancer du sein sous THS [1], d'autres études ont retrouvé également une augmentation du risque thromboembolique veineux sous THS [2], cependant qu'une étude randomisée contre placebo récente [3] ne retrouvait pas (il est vrai en prévention secondaire, dans une population de femmes coronariennes), le bénéfice coronarien que suggéraient initialement de nombreuses études d'observation. C'est alors que ce sont imposés deux concepts : d'une part celui de la « médecine fondée sur les preuves », amenant à reconsidérer avec circonspection les études d'observation, et à leur préférer les études randomisées contre placebo, encore trop rares dans le domaine de la ménopause [4], et d'autre part celui de l'évaluation, avant chaque prescription, du « rapport bénéfices/risques » pour une patiente [5] : le THS de la ménopause n'est plus un traitement de convenance (fontaine de jouvence ?), mais devient un moyen thérapeutique comme un autre, prescrit dans un but bien précis. L'évaluation du rapport bénéfices/risques ou plus exactement son « anticipation », prend tout son sens lorsque la patiente, demandeuse d'un traitement de la ménopause, présente déjà, au départ, un risque augmenté de cancer du sein (qu'il soit supposé ou réel) : le choix thérapeutique doit alors répondre à une stratégie de prescription mûrement réfléchi ; dans ce cadre, interviennent l'évaluation précise du risque mammaire, la prise en compte soigneuse des symptômes ou syndromes amenant à réclamer un traitement de la ménopause, le passage en revue des différents moyens thérapeutiques, qui ne se résument plus à ce jour au THS de la ménopause et l'information loyale de la patiente.

LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

Généralités

Le risque absolu (RA) de cancer du sein d'une femme correspond à la probabilité qu'elle développe un cancer du sein au cours d'une période donnée. Ainsi, globalement, le RA cumulé pour une femme occidentale de développer un cancer du sein au cours de sa vie est d'environ 8 % pour une espérance de vie de 80 ans [6].

Le risque relatif (RR) de cancer du sein dans un sous-groupe donné correspond à l'incidence du cancer du sein dans ce sous-groupe divisée par l'incidence du cancer du sein dans une population de référence (par exemple la

population générale).

L'étude des facteurs de risque du cancer du sein par les épidémiologistes fait ressortir trois grands risques de cancer du sein : l'âge (un âge supérieur à 50 ans multiplie le risque relatif ou RR par six), l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein, et l'existence de certaines maladies histologiques du sein [7]. Les facteurs de risques hormonaux viennent ensuite, avec une amplitude nettement inférieure (RR : 1,5 à 2) (*tableau I*).

Le risque histologique

Grâce au travail de certains histologistes, au premier plan desquels celui de Dupont et Page sur une cohorte de femmes ayant subi des biopsies mammaires et suivies sur une longue période [8,9], le risque de cancer du sein associé à différentes maladies histologiques du sein est actuellement bien défini.

Ainsi, le risque relatif de cancer du sein chez une femme présentant une « hyperplasie épithéliale simple » du sein est de 1,5 à 2 par rapport à la population générale ; le risque relatif en cas d'« hyperplasie épithéliale atypique » (HEA), est de 4 à 5, et en cas de « carcinome lobulaire in situ » (CLIS) est d'environ 8 à 10. Pour les HEA et les CLIS, le risque concerne les deux seins. De plus, l'existence d'antécédents familiaux multiplie le RR par 2, faisant alors passer le RR à 8 ou 10 pour une HEA. Ces risques concernent en général la période de 10 à 15 ans qui suit la biopsie. Au delà, ils diminuent, [10] sauf pour le CLIS, où le risque reste stable pendant 20 à 30 ans après le diagnostic initial.

Enfin, l'existence d'un adénofibrome complexe ou d'une cicatrice radiaire augmente également le risque de cancer du sein [11, 12] (*tableau I*).

En pratique, c'est la valeur du RA qui intéresse la patiente [6] : pour l'obtenir, on multiplie le RA pour une période donnée dans la population générale par le RR de la patiente ; Le RA annuel de cancer du sein est d'environ 1 pour 1 000 par an entre 40 et 50 ans, 2 pour 1 000 par an de 50 à 60 ans. C'est ainsi qu'une femme de 45 ans a, pour les 15 ans qui suivent le diagnostic d'une HEA, un RA de 10 à 15 % d'avoir un cancer du sein.

Tableau I. Risques relatifs de cancer du sein.

<i>Facteurs de risque</i>	<i>Risque relatif</i>
Age (> 50 contre < 50 ans)	6,5
Antécédents familiaux de cancer du sein	
1 ^{er} degré	1,4-13,6
2 ^e degré	1,5-1,8
Mastopathie bénignes	
Hyperplasie épithéliale simple	1,5—2
Cicatrice radiaire	Env. 2
Adénome-fibrome complexe	3
Hyperplasie épithéliale atypique (HEA)	4-5
Carcinome lobulaire in situ	8—10
HEA + ATCD fam.	8-10
Facteurs hormonaux	
Age aux 1 ^{ères} règles (< 12 contre > 14 ans)	1,2-1,5
Age à la ménopause (> 55 contre < 55 ans)	1,5-2
Age 1 ^{ère} grossesse à terme (> 30 contre < 20 ans)	1,3-2,2
Traitement hormonal substitutif	1—1,5

Le risque relatif (RR) de cancer du sein dans un sous-groupe donné correspond à l'incidence du cancer du sein dans ce sous-groupe divisée par l'incidence du cancer du sein dans une population de référence (par exemple la population générale).

Le risque génétique et familial

Les premières études épidémiologiques ont fait ressortir une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant des antécédents familiaux, avec un risque relatif de 1,5 à 1,8 en cas d'antécédents de second degré, et de 1,4 à 13,6 en cas d'antécédents de premier degré [7]. Ensuite, les études d'épidémiologie génétique ont cherché à identifier le meilleur modèle génétique qui pouvait rendre compte de ce surplus d'histoires familiales. Claus et al. [13] ont pu montrer que 5 % des cas de cancer du sein sont dus à la transmission selon le mode dominant d'un facteur génétique associé à un risque de cancer du sein majeur. Selon ce modèle, le risque de cancer du sein des femmes prédisposées est de 1,3 % par an entre 30 et 39 ans, (soit 13 % en dix ans), et de 2,4 % par an entre 40 et 49 ans soit 24 % en dix ans. Ces modèles d'épidémiologie génétique ont aidé à localiser puis identifier les gènes BRCA 1 et BRCA 2, situés respectivement sur les chromosomes 17 et 13. Les estimations de risque de cancer du sein cumulé à l'âge de 80 ans sont comprises entre 60 et 80 % selon les méthodologies employées dans les études [14]. BRCA 1 est associé à un risque légèrement plus élevé de cancer que BRCA 2 avec un âge au diagnostic plus jeune (âge moyen de 42 ans). Enfin, il existe un risque associé de cancer de l'ovaire, le risque moyen cumulé au cours de la vie, associé à BRCA 1 est de 40 % : celui associé à BRCA 2 est de l'ordre de 20 %.

Devant une histoire familiale réunissant plusieurs cas de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire, une recherche de mutation BRCA peut être proposée [15].

Deux cas de cancer du sein dont un avant 40 ans ou les deux avant 50 ans, ou un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire chez des apparentées de premier degré (mère-fille, sœur-sœur), ou trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale sont les indications classiques aujourd'hui de test moléculaire.

Facteurs de risque hormonaux

Facteurs de risque hormonaux et interaction des risques

Ces facteurs sont bien connus. Une puberté précoce, une ménopause tardive, une première grossesse menée à terme tardive, augmentent le risque de cancer du sein : les risques relatifs sont en général compris entre 1 et 2 (*tableau I*),

De même, la prise d'un THS augmente faiblement le risque de cancer du sein [1, 16, 17]. Cette augmentation reste modérée, même pour des durées prolongées : le risque relatif est de 1,6 (1,2—2,2) pour les estrogènes seuls utilisés plus de 16 ans, et 2,0 (1,3-3,0) pour les estroprogestatifs utilisés plus de quatre ans [1]. Le risque augmente avec la durée du THS, et disparaît presque complètement 5 ans après l'arrêt. L'augmentation est plus importante chez les femmes minces.

Le nombre de cancer du sein attendus entre 0 et 70 ans pour 1 000 femmes est de 63 sans THS, de 65 si un THS est pris pendant cinq ans à partir de 50 ans, et de 69 si le THS est pris pendant dix ans. Le nombre de cas en excès est donc de deux pour 1 000 après cinq ans d'utilisation et de six pour 1 000 après dix ans d'utilisation, et cela pour une population « standard », sans autres facteurs de risque spécifiques [16].

Enfin la signification de cette augmentation du risque relatif du cancer du sein sous THS est débattue (meilleure surveillance des femmes sous THS, ou effet réel du THS?).

On peut donc retenir que l'amplitude des risques hormonaux, bien que significative, reste modérée (en général inférieure à 2), par rapport à certains risques familiaux (notamment génétiques) ou histologiques.

La prescription d'un THS chez une femme ayant un risque histologique ou familial de cancer du sein amène donc à se poser la question suivante : un THS augmente-t-il de façon spécifique le risque de cancer du sein dans ces groupes particuliers ?

Pour ce qui est du risque familial, les publications anciennes n'avaient pas permis de mettre en évidence une augmentation spécifique du risque de cancer du sein sous THS. C'est la raison pour laquelle, dans le rapport de l'expertise collective Inserm [18] concernant la prise en charge des femmes à risque familial et paru en 1998, il est mentionné que l'on ne peut déconseiller un THS aux femmes à risque héréditaires qui le souhaitent.

Toutefois, depuis, quelques articles portant plus spécifiquement sur des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein semblent retrouver une influence défavorable des estrogènes : ainsi Jernstrom et al. [19] retrouvent que les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 ou BRCA2 qui ont des enfants sont plus susceptibles d'avoir un cancer du sein avant 40 ans que les femmes nullipares et que chaque grossesse successive augmente le risque de cancer du sein. Grabrick et al. [20] retrouvent que les femmes apparentées au 1^{er} degré à des patientes ayant eu un cancer du sein ont un risque augmenté de cancer du sein si elles ont utilisé une contraception orale, et que le RR est encore plus important dans le sous-groupe des femmes avec de nombreux cas familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire ou si la contraception avait été utilisée avant 1975, et était donc fortement dosée en estrogènes.

Enfin, Rebbeck et al. [21] retrouvent que l'ovariectomie prophylactique bilatérale diminue significativement le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1. L'adjonction d'un THS ne semblait toutefois pas diminuer l'ampleur du bénéfice, mais il s'agissait d'une petite étude.

Pour ce qui est de l'interaction entre le risque histologique et le risque hormonal, font références les travaux de Dupont et al. [22], qui, réactualisés en 1999, ont retrouvé, à partir d'une cohorte de 9494 femmes ayant subi une biopsie mammaire, que les patientes ayant pris un THS n'avaient pas d'augmentation supplémentaire de leur risque de cancer du sein : Par exemple, les femmes ayant une HEA avaient un RR de 2,53 (1-6,03) sans THS, et un RR de 2,87 (1,3-6,3) en cas de THS. Toutefois, il s'agit d'une étude rétrospective, les THS ne sont pas détaillés, les facteurs d'ajustement incomplets, et les intervalles de confiance très larges : il est donc difficile de conclure.

Plus récemment, Byrne et al. [23] dans une étude cas-témoin, issue de la Nurses' Health Study ont repris 133 femmes ayant un cancer du sein appariées à 610 témoins, toutes ces femmes ayant eu antérieurement une biopsie mammaire. Les lames ont été relues. L'étude retrouve que l'existence de certaines mastopathies augmente le risque de cancer du sein et qu'un THS n'augmente pas le risque de façon supplémentaire mais, là encore, il s'agit d'une étude rétrospective portant sur peu de cas (en tout 106 HEA), on dispose de peu de données sur les THS, et les intervalles de confiance sont très larges. Par exemple : pour les HEA, le RR est de 4 (1,7-9,5) pour le groupe sans THS, de 4,3 (1,4-12,9) pour le groupe usage antérieur, et de 2,6 (0,8-8) pour le groupe utilisation actuelle !

Prévention ou substitution ?

La publication récente des résultats de l'essai de prévention du cancer du sein américain portant sur 13 388 femmes à risque de cancer du sein randomisées entre un groupe prenant l'anti-estrogène tamoxifène (tam) et un groupe placebo a jeté un jour nouveau sur les relations entre risque histologique et risque hormonal [24]. En effet, cet essai retrouvait globalement une diminution très significative du risque de cancer du sein chez les femmes sous tamoxifène (diminution de 49 % de l'incidence des cancers du sein invasifs). Parmi les femmes incluses, 826 étaient porteuses d'un CLIS : dans ce sous-groupe, le tam diminuait de 56 % le risque de cancer du sein : RR 0,44 (0,16-1,06). De même, chez les 1 193 femmes porteuses d'une HEA, le tam réduisait de 86 % le risque de cancer du sein : RR 0,14 (0,03-0,47). Selon Fisher et al. [24], ces résultats sont à prendre avec précaution en raison du nombre d'événements limités, mais ils sont intéressants, ce d'autant qu'ils émanent d'un essai thérapeutique contrôlé, contrairement aux études citées plus haut concernant le THS, et que leur niveau de preuve est plus élevé !

Si cet effet favorable des anti-estrogènes se confirmait chez les femmes porteuses de maladies du sein à risque, il serait nécessaire de remettre en question la prescription d'un THS chez ces femmes.

Que conclure ? Nous manquons encore de données sur les relations entre le risque hormonal et les risques histologiques ou familial, mais, même en l'absence de ces données, il nous semble *que, pour la patiente, le problème est avant tout au risque absolu de cancer du sein, et non au risque relatif*. La prescription d'un THS à une femme dont le RA de cancer du sein dans les 10 ans à venir est élevé, est de toute façon délicate car elle suppose que la patiente a compris la distinction entre son risque absolu (élevé dans son cas en raison d'un contexte familial ou d'une mastopathie spécifique) et son risque relatif de cancer du sein sous THS (encore mal connu). C'est la raison pour laquelle, si la prescription d'un THS chez ces femmes peut être parfois envisagée, comme nous le verrons, pour des raisons médicales précises, elle doit, nous semble-t-il, s'accompagner d'une information détaillée et d'une stratégie de prescription particulière.

D'autre part, force est de constater que deux mouvements, à priori opposés, s'affrontent depuis quelques années : tandis que certains auteurs, comme nous l'avons vu plus haut, acceptent les prescriptions d'estrogènes chez les femmes à haut risque de cancer du sein, en raison de l'absence d'effet délétère prouvé du THS chez ces femmes, se sont mis en place, notamment aux États-Unis des essais de prévention du cancer du sein chez ces mêmes femmes ; à la suite de la mise en évidence, dans l'étude MORE (qui comparait le raloxifène à un placebo en prévention primaire et secondaire du risque fracturaire vertébral chez la femme ostéoporotique) d'une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes sous raloxifène [25], a été initiée l'étude STAR qui compare, chez les femmes à risque de cancer du sein, l'effet préventif du raloxifène et du tamoxifène !

L'amélioration des connaissances et les données des essais thérapeutiques permettront probablement de sortir du dilemme « prévention ou substitution », mais il nous semble que le problème doit être évoqué avec les patientes, et l'objectif clairement formulé. C'est dans ce contexte que l'information donnée à la patiente prend toute son importance.

Si la patiente souhaite avant tout prévenir un cancer du sein, on peut l'informer qu'en France, il n'y a pas à notre connaissance d'essai de prévention du cancer du sein. De plus, la prescription de tam hors essai thérapeutique reste actuellement très discutée chez les anglo-saxons, [26,27] mais aussi en France, (où ce produit n'a pas l'AMM en prévention primaire) compte tenu du manque de recul sur le rapport bénéfices/risques.

Ainsi, en cas de symptômes ménopausiques gênants, chez des femmes à risque avéré de cancer du sein, et avant tout désireuses d'une prévention, la prescription d'un THS nous paraît à envisager en dernière intention, après les alternatives thérapeutiques.

APPROCHE DE LA FEMME MÉNOPAUSÉE À RISQUE DE CANCER DU SEIN

Bilan des bénéfices attendus

Quelle est la question f

Certaines femmes, bien informées par les médias viennent avant tout chercher une information sur la ménopause et les différentes possibilités d'aborder les effets du vieillissement et de la carence estrogénique : *cette requête n'est donc pas toujours une demande de prescription de THS*.

D'autres patientes, se sachant à risque de cancer du sein, viennent pour avoir une information sur les possibilités actuelles de prévention.

Certaines femmes viennent enfin pour chercher la solution à un problème spécifique lié à la carence estrogénique, et qu'il importe de préciser. Ce temps de la consultation est donc capital pour le clinicien car il orientera la décision thérapeutique.

Caractéristiques de la ménopause

La ménopause a-t-elle été naturelle ou artificielle (chirurgicale ?) et à quel âge ? L'âge à la ménopause aura un rôle déterminant dans les arbres décisionnels : en effet les femmes ménopausées précocement (et brutalement) se plaignent souvent de troubles de la qualité de vie majeurs, et sont plus susceptibles d'avoir une déminéralisation osseuse.

Il faut préciser la durée d'un THS antérieur éventuel, puisqu'un THS prescrit plus de dix ans augmente de façon significative (bien que modérée) le risque de cancer du sein, et doit faire reconsidérer la poursuite de la prescription.

Évaluation du profil de bénéfices attendus

L'évaluation des bénéfices attendus repose essentiellement sur l'appréciation du retentissement de la ménopause sur la qualité de vie, et d'autre part sur le profil de risque ostéoporotique. Il est également souhaitable de préciser le profil de risque coronarien (*tableau II*).

Pour apprécier le profil de risque ostéoporotique c'est à dire de fracture, il faut préciser l'âge à la ménopause, le délai depuis l'installation de la ménopause, les antécédents familiaux et personnels de fracture ostéoporotique, préciser l'index de masse corporelle (BMI) et l'existence de facteurs ostéopénians (aménorrhée antérieure, hyperthyroïdie ou traitement thyroïdien frénateur, hyperparathyroïdie, corticothérapie).

L'ostéodensitométrie ou absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) va permettre la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) au fémur et au rachis. Le T-score correspond à la différence entre la valeur de DMO observée et la densité moyenne des femmes jeunes, au moment du pic de masse osseuse. Le T score s'exprime en écart type (ET) [28].

On définit l'ostéopénie par un T-score compris entre - 1 et -2,5 ET et l'ostéoporose par un T-score égal ou inférieur à - 2,5 ET. Cette ostéoporose est qualifiée de sévère ou compliquée s'il existe au moins une fracture ostéoporotique [29]. Cet examen n'est actuellement pas remboursé par la Sécurité sociale.

Tableau II. Analyse des conséquences de la ménopause et des bénéfices attendus.

Retentissement sur la qualité de vie	Bouffées de chaleur (fréquence diurne)
	Sueurs nocturnes (fréquence nocturne)
	Troubles trophiques vulvovaginaux
	Infections urinaires, incontinence urinaire
	Instabilité vésicale Irritabilité, dépression, troubles du sommeil Arthralgies Problèmes de poids Troubles sexuels, troubles de la libido
Profil de risque ostéoporotique	Age
Age à la ménopause	ATCD familial de fracture ostéoporotique
ATCD personnel de fracture ostéoporotique	Facteurs ostéopénians :
	- aménorrhée
	- hyperthyroïdie
	- hyperparathyroïdie
	- corticothérapie
Index de masse corporelle	Ostéodensitométrie
Ev	marqueurs du remodelage osseux
Profil de risque coronarien	ATCD familiaux coronariens
ATCD personnels coronariens	Tabagisme Surpoids HTA
Taille/hanche	Hyperlipidémie/diabète

Pour apprécier les bénéfices de la prescription d'un traitement de substitution à une patiente donnée, il faut apprécier le retentissement de la ménopause sur sa qualité de vie, son profil de risque ostéoporotique, et son profil de risque coronarien, en prenant en compte les éléments de ce tableau. La prescription d'une ostéodensitométrie doit tenir compte des facteurs de risque de fracture, et des facteurs ostéopénians.

Enfin, dans certains cas quand la décision du type de prise en charge ne peut être apportée sur la seule mesure de la DMO, on pourra avoir recours aux marqueurs du remodelage osseux (on privilégiera un marqueur de résorption).

Au terme de ce bilan, le clinicien aura cerné la demande de la patiente.

Les choix thérapeutiques

Dans un deuxième temps, il devra, en fonction des symptômes ou syndromes évoqués, proposer des solutions thérapeutiques qui intégreront, certes le THS, mais aussi des alternatives thérapeutiques : en effet, conformément aux recommandations de l'ANAES [30] sur l'information du patient, « *Le médecin doit informer le patient de l'ensemble des éléments relevant de sa discipline, en situant ces derniers dans la démarche générale de soins. Il ne doit pas supposer que d'autres lui ont déjà donné cette information.* »

Il n'est pas dans l'objectif de cet article d'effectuer une revue exhaustive sur les bénéfices et risques de ces thérapeutiques (pour lesquelles il existe d'excellentes et récentes revues de la littérature [5]) mais de faire une synthèse et de proposer une démarche thérapeutique pragmatique dans le cadre d'un risque donné de cancer du sein,

situation faisant discuter la prescription d'un THS estrogénique « à priori ». Nous avons donc choisi d'énoncer les différentes thérapeutiques en renvoyant à chaque fois le lecteur à des revues générales ou des articles « princeps » (grands essais thérapeutiques). Nous avons tenté de cerner, comme le suggère le concept actuel de « médecine fondée sur les preuves », les indications légitimes de chaque spécialité. Cela revient d'ailleurs bien souvent à préciser les Autorisations de Mise sur le Marché !

Schématiquement, les différentes thérapeutiques peuvent être répertoriées en trois grandes classes (*tableau III*) (classification générale).

Abstention thérapeutique et règles d'hygiène de vie

L'hygiène de vie nous paraît devoir être énoncée comme une possibilité thérapeutique. Certaines femmes ne présentent rigoureusement aucun symptôme fonctionnel de la ménopause. Si par ailleurs ces femmes n'ont pas de risque d'ostéoporose, pourquoi, surtout si elles sont à haut risque de cancer du sein, leur proposer un THS ? Une récente étude de Stampfer et al. [31], a montré que, dans la cohorte des infirmières américaines, le sous-groupe des femmes minces (BMI < 25), non fumeuses, sportives (30 min de sport/j), buvant modérément de l'alcool, et suivant un régime riche en fibres et pauvres en graisses saturées, était remarquablement protégé des maladies coronariennes (RR 0,17 [0,07-0,41]), et ce, même après ajustement sur les autres facteurs de risque. Ces conseils d'hygiène de vie doivent être proposés, particulièrement aux femmes à risque coronarien.

Tableau III. Traitements de substitution de la ménopause

Type de traitement

Abstention thérapeutique et hygiène de vie Alternatives spécifiques

Indications

Prévention coronarienne Traitement des bouffées de chaleur

Traitement de la sécheresse vaginale

Traitements à visée coronarienne

Traitements à visée osseuse

(Traitement curatif et préventif de l'ostéoporose)

Alternatives globales

Troubles fonctionnels de la ménopause

Troubles fonctionnels de la ménopause

Idem

H- prévention de l'ostéoporose

Classes pharmacologiques

Tts centraux

Véralipride (Agréai®)

Abufène

Mégestrol acétate

Phytoestrogènes

Vitamine E

Clonidine (Catapressan*)

Venfalaxine (Effexor®)

Promestriène (Colpotrophine®)

Lubrifiants

Statines

Bisphosphonates

Étidronate (Didronel®)

Alendronate (Fosamax®)

Risédrionate (Actonel*)

SERM

Raloxifene (Evista*)

Tibolone (Livial*)

Traitement trophiques locaux à base d'estriol

Traitement hormonal substitutif

estrogènes + progestatifs

Ce tableau répertorie les différentes thérapeutiques possibles, hormonales ou non, des conséquences de la ménopause.

Alternatives spécifiques

◆ *Le traitement des bouffées de chaleur*

Parmi ces traitements, figurent les traitements à visée centrale (véralipride, abufene), la clonidine [32], les progestatifs [33], certains antidépresseurs comme la venfa-laxine (Effexor®) [34], la vitamine E [35], et les phytoestrogènes (*tableau III*). L'Effexor® n'a pas l'AMM pour cette indication mais son efficacité a été prouvée dans un essai randomisé [34]. Chez les femmes à haut risque de cancer du sein et souffrant essentiellement de bouffées de chaleur, il nous paraît légitime d'essayer en première intention ces traitements.

Les phytoestrogènes, quant à eux, ont une efficacité prouvée (mais modérée) sur les bouffées de chaleur [36, 37]. Compte tenu de leur effet ambigu sur le sein (ils se comportent comme des estrogènes faibles [38]), ils nous paraissent devoir être proposés après les autres alternatives chez les femmes à risque de cancer du sein. Ils n'ont, en revanche, pas d'efficacité prouvée en prévention de l'ostéoporose.

◆ *Le traitement de la sécheresse vaginale : lepromestriène(Colpotrophine®)*

Il s'agit d'un dérivé estrogénique à usage local qui, contrairement à l'estriol (qui est bien absorbé par la muqueuse vaginale), n'a pratiquement pas de passage plasmatique [39]. Ce traitement peut être proposé aux femmes se plaignant de sécheresse vaginale.

◆ *Les traitements à visée coronarienne : les statines*

Elles constituent de remarquables traitements de l'hyperlipidémie et cinq grandes études randomisées contrôlées ont permis de préciser leur efficacité en prévention primaire ou secondaire des événements coronariens [40]. La méta-analyse récente de La Rosa et al a montré que le bénéfice coronarien était bien retrouvé chez les femmes (diminution du risque coronarien de 29 % [13-42 %]), et avec une même ampleur que chez les hommes [40]. Chez les femmes hypercholestérolémiques et/ou à risque de maladies coronariennes, les statines nous paraissent devoir être proposées.

◆ *Les traitements à visée osseuse : les bisphosphonates et le raloxifene (Evista®)*

Les traitements antirésorbants (bisphosphonate et SERM) à privilégier seront ceux qui ont été validés non seulement en terme de prévention de la perte osseuse jugée par la mesure de densité minérale osseuse (DMO), et par les dosages des marqueurs du remodelage osseux, mais aussi en terme d'épargne de fracture. La calcitonine n'a pas fait la preuve d'une efficacité anti-fracturaire. L'effet anti-fracturaire du calcium et de la vitamine D est démontré dans des populations institutionnalisées particulièrement carencées. La supplémentation vitaminocalcique se justifie cependant en cas de carence à corriger, en particulier pour une meilleure efficacité d'autres antirésorbants. Nous envisagerons donc uniquement les bisphosphonates et les modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes (SERM).

Les bisphosphonates

En prévention de la perte osseuse, un effet bénéfique est démontré pour toutes les molécules. Les études les plus intéressantes sont celles qui comparent les bisphosphonates et les estrogènes. Par exemple, avec Palendronate (Fosamax®), chez des femmes ménopausées depuis moins de 10 ans, non ostéoporotiques, on observe avec 5 mg/j des résultats comparables sur la DMO du rachis et du fémur à ceux d'une association estrogène-médroxyprogestérone et moins bon qu'avec l'association œstradiol norethitestostérone [41]. La réponse est d'autant plus importante que les femmes sont à distance de la ménopause, et les marqueurs osseux diminuent de 40 à 60 % pour l'alendronate et les THS. Avec le risédronate (Actonel®) [42], chez des femmes avec DMO basse (< - 2 T-score), on constate une bonne efficacité sur la DMO rachidienne et fémorale, mais un effet modéré sur les marqueurs osseux (— 44 %). Il n'existe pas d'étude de comparaison avec le THS.

En prévention du risque fracturaire, l'étidronate (Didronel), bisphosphonate de 1^{re} génération ne sera utilisé qu'en présence de tassement vertébral, car il n'existe pas de preuve suffisante de son efficacité anti-fracturaire dans les situations d'ostéoporose sans fracture, ou en présence de fracture périphérique. L'alendronate, en présence d'au moins un tassement vertébral réduit de 47 % l'incidence des nouveaux tassements vertébraux, de 51 % l'incidence des fractures de hanches et de 48 % l'incidence des fractures du poignet [43]. En présence d'une ostéoporose densitométrique, (T < -2,5 ET), il existe une réduction des fractures à expression clinique de 36 %, des fractures du col du fémur de 56 %, et des tassements vertébraux de 44 % [44].

Le risédronate, en présence d'au moins un tassement vertébral réduit de 41 à 49 % l'incidence des nouvelles fractures vertébrales et de 33 à 39 % celle des fractures non vertébrales [45, 46], et en présence d'une ostéoporose densitométrique majeure (et surtout accompagnée de tassements vertébraux) réduit de 39 % l'incidence des

fractures du col fémoral chez la femme âgée [47].

SERM

Chez des femmes en post ménopause (ostéopéniques pour 50 % d'entre elles et à DMO normale pour les autres), le raloxifène augmente modérément mais significativement la DMO [48]. On constate également une réduction de 35 % des marqueurs osseux [49].

Le raloxifène réduit le nombre de nouvelles fractures vertébrales de 50 % chez des femmes présentant une DMO < - 2,5 T-score et de 30 % en présence d'une fracture vertébrale préexistante au début du traitement [50]. Le tamoxifène n'a pas fait la preuve d'une efficacité anti-fracturaire.

Il ressort de ces études que l'épargne fracturaire n'est observée qu'en présence d'une fracture préexistante au traitement ou d'une ostéoporose densitométrique significative.

Alternatives globales

◆ *La Tibolone (LiviaP)*

La tibolone est un stéroïde, qui est métabolisé in vivo en deux dérivés estrogéniques (3a et 3(3) et un dérivé delta 4 qui se fixe sur le récepteur de la progestérone et des androgènes. Il s'agit d'un produit commercialisé depuis plusieurs années en Europe, et récemment, depuis quelques mois, en France.

Sur la qualité de vie, son efficacité est bien établie par quelques études randomisées contrôlées en double aveugle qui l'ont comparée au Kliogest® (17(3 E₂ 2 mg + noréthistérone). L'étude de Hammar et al. [51] a montré une nette amélioration de la prévalence et de la sévérité des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, et de la sécheresse vaginale par la tibolone. L'étude randomisée de Nathor-Boos et al. [52] a montré d'autre part un effet intéressant de la tibolone sur la sexualité avec des scores plus élevés pour la fréquence des rapports sexuels et la satisfaction sexuelle.

La tibolone a un effet favorable sur la densité minérale osseuse [53, 54] qu'elle augmente, notamment au rachis, mais il faudra attendre des études portant sur des effectifs plus importants, à long terme, et étudiant le risque fracturaire, pour confirmer cet effet osseux.

Soulignons également que la tibolone a des effets intéressants sur le tissu mammaire : elle prévient notamment les tumeurs induites par le DMBA (carcinogène chimique) in vivo chez l'animal [55], et, in vitro, diminue la production d'estrogènes intra-mammaires par son action sur la stéroïdogénèse [56]. Cependant, la tibolone reste contre-indiquée après un cancer du sein, compte tenu du manque de recul de son utilisation dans cette population et son effet à long terme sur le risque de cancer du sein reste à préciser.

En France, la tibolone a l'AMM pour le traitement des troubles fonctionnels de la ménopause.

◆ *Les THS*

De nombreuses revues de la littérature ont repris les bénéfices et les risques du THS sous l'angle de *evidence-based-medicine* (ou médecine fondée sur les preuves) [5, 57]. Il est en effet très important d'attribuer aux études invoquées un « niveau de preuves ». Dans le domaine de la ménopause, force est de reconnaître que l'on dispose en général d'étude de cohorte ou cas-témoin qui sont sujettes à des biais.

L'amélioration de la qualité de la vie sous THS et le traitement des symptômes fonctionnels de la ménopause ont été étudiés dans des études prenant en compte soit des symptômes spécifiques (fréquence des bouffées de chaleur, existence d'une sécheresse vaginale), soit des scores globaux (index de Kupperman) ou des échelles d'évaluations de qualité de vie. Schématiquement le bénéfice sur certains symptômes fonctionnels de la ménopause a été bien établi par des essais cliniques randomisés de petite taille et de courte durée, avec une supériorité sur le placebo pour l'amélioration des bouffées de chaleur [58], de la sécheresse vaginale [pour revue voir 59], et de scores mesurés à l'aide d'échelles prenant en compte 11 symptômes (bouffées de chaleur avec ou sans sueurs, paresthésies, insomnie, nervosité, tristesse, vertige, asthénie, arthralgies, myalgies, céphalées, palpitations, fourmillements).

En revanche, de façon plus globale, la preuve de l'efficacité d'un THS sur l'amélioration de la sexualité (qui fait à l'évidence intervenir d'autres paramètres comme la libido ou l'attractivité sexuelle exercée) reste à démontrer [59].

La prévention de l'ostéoporose est étudiée de deux façons différentes. D'une manière indirecte, par l'étude de l'effet du THS sur l'amélioration de la densité osseuse (facteur intermédiaire). Cette amélioration a été prouvée dans des études randomisées contre placebo bien menées [60].

En revanche l'effet d'un THS sur la prévention du risque fracturaire repose principalement sur des études d'observation potentiellement sujettes à des biais. Ces études retrouvent une réduction de l'incidence des fractures du col du fémur d'environ 50 % avant l'âge de 80 ans [61].

La prévention du risque coronarien, depuis l'étude HERS a fait l'objet de revues récentes [62]. De

nombreuses études de cohortes et cas témoins avaient en effet retrouvé une diminution du risque coronarien sous THS, diminution chiffrée à 35 à 50 % chez les femmes sous THS [61]. Bien qu'il ait une plausibilité biologique, cet effet n'a pas été retrouvé dans la récente étude HERS randomisée contre placebo chez 2 763 femmes coronariennes, ce qui a fait remettre en question l'ampleur du bénéfice du THS en prévention coronarienne [3].

Ainsi, on ne peut pas considérer actuellement que la prévention primaire du risque coronarien soit une indication validée du THS [4]. C'est d'ailleurs la position qui vient d'être adoptée par L'American Heart Association.

Aujourd'hui les indications validées du THS semblent être le traitement des troubles fonctionnels de la ménopause et l'amélioration de la densité osseuse et la prévention du risque fracturaire [4, 5].

Stratégie de traitement de prévention de la déminéralisation osseuse

La contre-indication relative du THS chez les femmes à risque de cancer du sein doit être mise en balance avec l'état actuel des connaissances sur la fréquence de l'ostéoporose en fonction de l'âge et sur l'intérêt des alternatives au THS, à court et moyen terme.

Il faut faire une mesure de DMO en l'absence de THS, pas trop tôt mais d'autant plus tôt qu'il existe des facteurs de risque de DMO basse (par exemple : antécédents de maladies ou de traitements ostéopéniants) ou qu'il existe des facteurs de risque de fracture indépendants de la DMO : index de masse corporelle (BMI) bas, antécédent de fracture personnel ou maternel [63]. En l'absence de ces facteurs de risque de fracture, l'âge optimum pour pratiquer une DMO est entre cinq à dix ans après le début de la ménopause.

Il n'y a pas urgence à traiter par des alternatives au THS s'il n'existe pas d'ostéoporose densitométrique. En effet, si on s'intéresse au risque absolu de fracture de hanche, il reste acceptable (< 10 %) pour les 10 ans à venir, si les femmes entre 50 et 70 ans ont une ostéopénie (entre 0,5 et 8,8 %), en revanche s'il existe une ostéoporose, le risque devient supérieur à 10 % dès 60 ans [64, 65].

Ces remarques imposent donc de choisir les patients à plus haut risque de fracture, et/ou à plus haut risque de perte osseuse accélérée pour instituer une alternative au THS. De nombreuses études évaluent l'intérêt clinique des marqueurs osseux, en déterminant le risque statistique de perte osseuse en fonction des concentrations des marqueurs [66]. Environ 80 % des femmes ménopausées peuvent être correctement classées pour leur risque de perte osseuse par la mesure d'un seul marqueur et on sait que la vitesse de perte osseuse influence le risque fracturaire. Ainsi, une femme à 50 ans, à — 2 ET en T-score qui perd 1 % par an sera ostéoporotique (< - 2,5 T-score) seulement à 68 ans, mais celle qui perd 2,5 % le sera à 58 ans. On voit donc qu'en présence d'une ostéopénie (T-score compris entre - 1 et - 2,5 ET), la mesure des marqueurs osseux pourra être utile pour décider d'un traitement antirésorbeur. L'autre intérêt de la mesure des marqueurs osseux est d'identifier les patientes qui bénéficieront le plus d'une thérapeutique antirésorptive.

Ainsi, en post ménopause précoce (entre trois et cinq ans), la mesure de DMO sera faite s'il existe des facteurs de risque de fracture indépendants de la DMO ou des facteurs de risque de DMO basse, sinon on attendra cinq à dix ans après l'installation de la ménopause. Elle sera faite si le THS a été prescrit pendant dix ans et que l'on se pose d'autant plus la question de son arrêt que la femme est à haut risque de cancer du sein. Elle sera faite si la femme se pose la question de l'arrêt du THS dans les cinq à dix ans qui suivent son instauration.

S'il existe une ostéoporose, une alternative au THS sera décidée après un bilan biologique minimum pour éliminer une autre pathologie (endocrinienne, tumorale) [67]. Si on veut prévenir des fractures périphériques (fémur, radius, humérus), on privilégiera un bis-phosphonate autre que l'etidronate. Si on veut prévenir une fracture vertébrale, on pourra utiliser le raloxifène. Le choix de la prévention de la fracture vertébrale ou périphérique se fera en prenant en compte l'âge (statistiquement la 1^{re} fracture vertébrale survient vers 60 ans, et la fracture du fémur vers 70 ans), et le site densitométrique (une DMO basse rachidienne expose plus à la fracture vertébrale, une DMO basse fémorale à la fracture de l'extrémité supérieure du fémur).

S'il existe une ostéopénie (T-score entre - 1 et - 2,5 ET), d'autant plus significative que le Z-score est bas, qu'il existe des facteurs indépendants de fracture, qu'il y a risque de perte osseuse accélérée (ovariectomie), on proposera l'étude des marqueurs osseux du remodelage [68]. Si les marqueurs osseux sont élevés, donc exposant à un risque de perte osseuse accélérée, on proposera une alternative aux œstrogènes, si le THS n'est pas utilisable ou non ré ajustable (à évaluer en fonction du risque de cancer du sein).

Substitution de la ménopause et risque de cancer du sein : quelles règles du jeu pour la décision thérapeutique ?

En attendant les études à venir, il faut bien, chaque jour, prendre des décisions thérapeutiques.

Les étapes de décision

Dans cette optique, comme nous l'avons déjà évoqué, lorsqu'une patiente « à risque de cancer du sein », consulte pour avis sur un traitement de substitution de la ménopause, il nous paraît essentiel :

- de préciser sa demande initiale (information ? prévention ? substitution ?)
- de préciser son risque absolu de cancer du sein sur la période des dix ou 15 ans à venir en explicitant ce risque. Il est donc souhaitable, s'il existe un contexte familial évocateur, d'adresser la patiente en consultation d'oncogénétique. Si une mutation d'un gène de prédisposition est mise en évidence, il sera possible de préciser ce risque. Le généticien peut également utiliser des tables de Claus, qui précisent le RA sur une période donnée en fonction du nombre d'antécédents familiaux, des degrés de parenté, et des âges au diagnostic. En l'absence de contexte familial évocateur, il est possible de calculer le RA sur une période donnée à l'aide des risques annuels de cancer du sein dans une population standard et des risques relatifs de la patiente : Aux USA, il existe des tables ou des logiciels permettant, à l'aide du Modèle de Gail, (qui prend en compte, l'âge, le nombre d'antécédents de cancer du sein chez des apparentées de 1er degré, l'âge aux 1^{ères} règles, l'âge à la 1^{re} grossesse menée à terme, le nombre de biopsies mammaires, et l'existence d'une hyperplasie atypique), de préciser le RA de cancer du sein sur une période donnée [69, 70]. En attendant l'adaptation d'un tel modèle aux femmes Françaises, le clinicien peut s'aider des RR et des RA annuels (voir plus haut) ou utiliser un exemple de ces tables pour les Américaines [70] afin d'avoir une approximation de ce risque. La valeur du modèle de Gail a été discutée récemment [71]. Ce modèle a une bonne valeur à l'échelle statistique, ce qui permet son utilisation dans l'inclusion pour les essais thérapeutiques. Sa valeur discriminante à l'échelon individuel est probablement insuffisante pour fonder une attitude clinique sur sa seule détermination [71], toutefois si la patiente souhaite une information précise sur son niveau de risque, ce modèle en permet une estimation, et peut aider la patiente à relativiser la perception de son risque, ou favoriser son adhésion à une surveillance [72] ;
- de préciser les bénéfices attendus (notamment en terme de qualité de vie et de prévention de l'ostéopore);
- d'informer loyalement la patiente de la totalité des possibilités thérapeutiques compte tenu du/des symptômes évoqués (ANAES 2000) avec les bénéfices et les risques prouvés inhérents à chaque traitement. L'augmentation du risque de cancer du sein sous THS doit être mentionnée et chiffrée. Il est certainement souhaitable d'apporter dans le dossier de la patiente la preuve que cette information a été donnée.

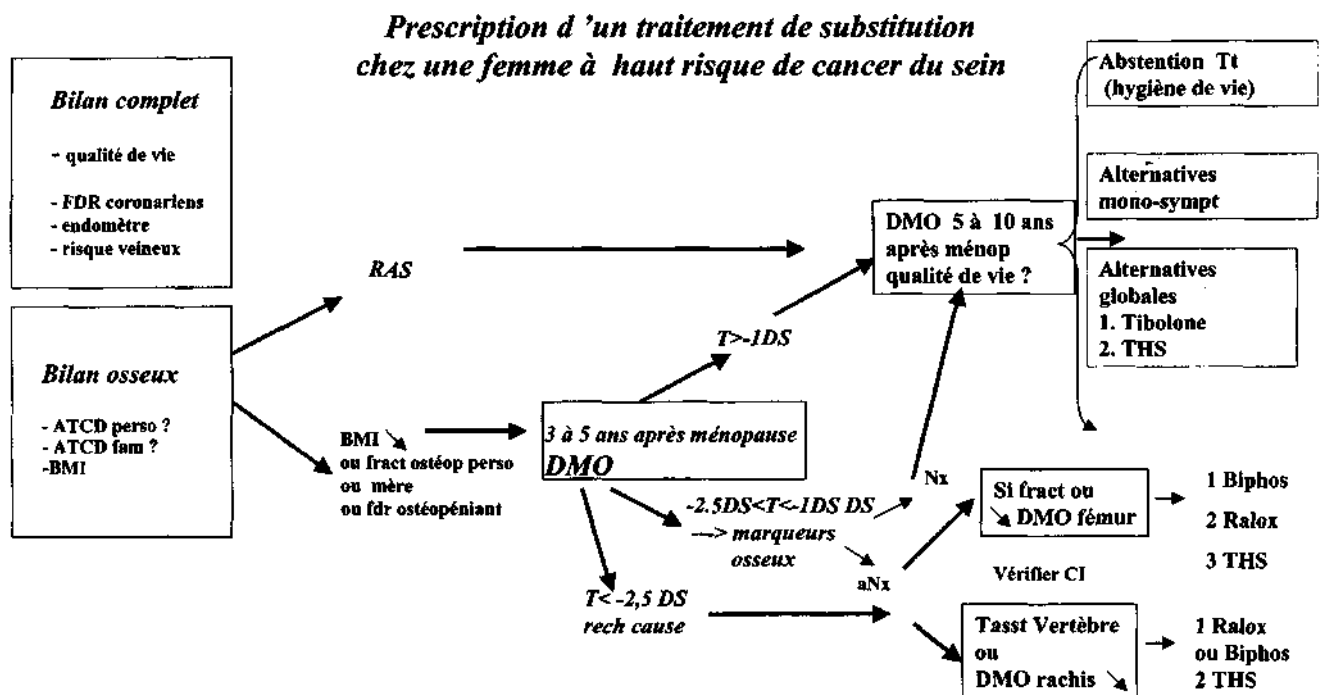


Figure 1. Prescription d'un traitement de substitution chez une femme à haut risque de cancer du sein. Cet algorithme peut aider à la décision de prescription d'un traitement de substitution de la ménopause chez une femme à haut risque de cancer du sein, ou ne souhaitant pas utiliser d'emblée un THS, après information. Dans ces situations, un THS peut toutefois être prescrit, mais plutôt en dernière intention, sous surveillance attentive, en vérifiant son efficacité sur les symptômes, et sur des durées non prolongées. Si THS : après essai autres ts, information éclairée, bilan pré tt, surveillance, (mastodynies), efficacité, durée +++ (stop 60 ans)

Les seuils décisionnels

La décision thérapeutique nous paraît devoir tenir compte des points suivants :

- si le risque de cancer du sein est faible ou modéré et si la patiente est bien informée, le THS peut être prescrit. Il est toujours difficile de fixer un seuil arbitraire : on peut par exemple proposer un RR est inférieur à 5,

correspondant, pour une femme de 50 ans, à un RA de 10 % maximum à 10 ans ;

— si le risque de cancer du sein est important ou notable ou si la patiente bien informée, ne souhaite pas prendre un risque supplémentaire, il est probablement préférable de ne proposer un THS contenant des estrogènes qu'en dernière intention [5]. Mais à partir de quelle valeur de risque adopter cette attitude ? Lorsque le contexte évoque des RR supérieurs à huit ou dix (situations correspondant à des RA de plus de 10 à 15 % sur dix ans), par exemple en raison d'un CLIS ou chez les femmes à très haut risque familial, on peut penser que les zones de risque sont alors suffisamment préoccupantes pour proposer en premier les alternatives au THS, surtout si les bénéfices escomptés ne paraissent pas majeurs. Toutefois, lorsqu'une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire fait proposer une ovariectomie prophylactique vers l'âge de 40 ans, après le projet familial, il est de mise actuellement de prescrire un THS compte tenu des conséquences pénibles d'une castration à cet âge [18]. Il faut cependant réévaluer vers 50 ans le bénéfice de cette prescription. Nous avons résumé sur *Figure 1* les attitudes que nous proposons à nos patientes à très haut risque de cancer du sein ou ne souhaitant pas prendre un THS en première intention : bien que ces schémas de propositions thérapeutiques ne soient pas validés, ils nous permettent de prendre des décisions qui nous paraissent conformes aux niveaux de preuves actuellement établis, et en accord avec les bonnes pratiques cliniques concernant notamment l'information du patient.

Dans cette optique, on pourra utiliser en 1^{er} lieu un traitement spécifique, surtout en cas de symptôme isolé (traitement anti-ostéoporotique si ostéoporose isolée, traitement symptomatique de bouffées de chaleur si signes climatiques) et procéder étapes par étapes en passant à un autre traitement si le premier est inefficace ou mal supporté.

Rappelons qu'il est nécessaire de vérifier les contre-indications (un risque thromboembolique veineux contre indique le raloxifène et les THS) et qu'il est souhaitable de ne pas utiliser d'associations hormonales non validées (la prescription de tamoxifène avec des estrogènes ou des phyto-estrogènes consistant à associer deux produits se fixant sur un même récepteur, l'un agoniste, l'autre antagoniste, n'a pas actuellement de fondement biologique !)

À l'avenir, il faut espérer que d'autres thérapeutiques viendront enrichir nos choix, et faciliter nos décisions.

RÉFÉRENCES

- 1 Schairer C, Lubin J, Trois! R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000 ; 283 : 485-91.
- 2 Grady D, Sawaya G. Postmenopausal hormone therapy increases risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med* 1998 ; 105:41-3.
- 3 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
- 4 Cornu C. Traitement hormonal substitutif de la ménopause : quel rapport bénéfices/risques ? *La Lettre du Gynécologue* 2000 ; 256 : 16-22.
- 5 Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 34-40.
- 6 Lifrange E, Colin C. Les faces cachées du cancer du sein : modalités du suivi des hyperplasies et des cancers du sein. *Contracept Fertil Sex* 1999 ; 27 : 364-7.
- 7 Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 564-71.
- 8 Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative disease. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 146-51.
- 9 Jensen RA, Dupont WD, Page DL. Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions. *J Cell Biochem* 1993 ; 17:59-64.
- 10 Dupont WD, Page DL. Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. *Hum Pathol* 1989 ; 20 : 723-5.
- 11 Dupont WD, Page DL, Pari FE, Vnendcak-Jones CL, Walton PD, Plummer BS, et al. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 10-5.
- 12 Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Conolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 430-6.
- 13 Claus EB, Rish NJ, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48: 232-42.
- 14 Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1 -mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994 ; 343 : 692-5.
- 15 Stoppa-Lyonnet D. Prédispositions génétiques au cancer du sein, état des lieux en avril. *Contracept Fertil Sex* 1999 ; 27 : 517-20.
- 16 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 1047-59.
- 17 Clavel-Chapelon F, Hill C. Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein. *Presse Med* 2000 ; 29 : 1688-93.
- 18 Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Inserm, Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer. Expertise collective Inserm. Paris : Éditions Inserm ; 1998. p. 319-26.
- 19 Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999 ; 354 : 1846-50.
- 20 Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraception use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000 ; 284 : 1791-8.
- 21 Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1475-9.
- 22 Dupont WD, Page DL, Pari FF, Plummer WD, Schuyler PA, Masako Kasami, et al. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative disease. *Cancer* 1999 ; 85 : 1277-83.
- 23 Byrne C, Conolly 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.
- 24 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah P, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1371-88.

- 25 Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley, et al. The effects of Raloxifen on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281 :2189-97.
- 26 Brown PH, Lippman SM. Chemoprevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000 ; 62 : 1-17.
- 27 Taylor AL, Adams-Campbell LL, Wright JT. Risk/benefit assessment of tamoxifen to prevent breast cancer. Still a work in progress ? J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 : 1792-3.
- 28 Ribot C. Ostéoporose postménopausique. Aspects épidémiologiques et thérapeutiques. Médecine Thérapeutique 1997 ; 3 : 27-33.
- 29 Kanis JA and the WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for menopausal women osteoporosis : synopsis of a WHO report. Osteoporosis Int 1994 ; 4 : 368-81.
- 30 Recommandations pour la pratique clinique : Information des patients, recommandations destinées aux médecins, texte des recommandation : ANAES, mars ; 2000.
- 31 Stampfer MJ, Hu Frank, Manson JE, Rimm EB, Willet WC. Pri-mary prévention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000 ; 343 : 16-22.
- 32 Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirs-hner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes : a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study. Ann Intern Med 2000 ; 132 : 788-93.