

# HORMONOSUBSTITUTION POSTMÉNOPAUSIQUE ET RISQUE DE CANCER MAMMAIRE : UNE MISE À JOUR

F. VAN DEN BRÛLE (1), E. LIFRANGE (2), A. PINTIAUX (3), J. M. FOIDART (3), U. GASPARD (4)

**RÉSUMÉ :** De nombreuses études ont examiné l'effet de la substitution hormonale sur le risque de cancer du sein. La plupart de celles-ci sont rétrospectives, et seulement quelques études récentes sont prospectives.

Les résultats observés sont de faible amplitude et présentent une hétérogénéité certaine. Certaines études mettent en évidence une légère augmentation du risque relatif de cancer mammaire. Une réanalyse de 51 études permet de mettre en évidence un risque relatif de 1,35 de développer un cancer mammaire chez les patientes sous substitution hormonale, avec une augmentation de risque de 2,3 % par année d'utilisation. Récemment, les résultats de l'étude WHI, mettant en évidence une légère augmentation de certains risques de maladies, dont le risque de cancer mammaire (risque relatif : 1,26), ont fait interrompre un des trois bras de l'étude (celui des patientes traitées par combinaison œstroprogestative), et ont induit une nouvelle discussion des bénéfices et risques associés à la substitution hormonale. Ces faits ont été largement rapportés et commentés dans la presse grand public.

Dans cet article, nous nous proposons de présenter les études importantes concernant ce sujet.

## INTRODUCTION

Récemment, la publication de l'étude Women's Health Initiative (WHI) (1) a jeté le discrédit sur la substitution hormonale postménopausique. Beaucoup de patientes ont ainsi, en suivant les propos de la presse grand public, interrompu leur œstrogénothérapie, de peur, notamment, de développer un cancer mammaire.

Un des problèmes soulevés par l'étude WHI, et habituellement rapporté par les patientes, repose en effet sur une augmentation du risque de diagnostic de cancer mammaire. Ainsi, beaucoup de patientes pensent que la substitution hormonale constitue une cause importante de cancer mammaire.

Dans cet article de revue, nous proposons de revoir les études importantes concernant ce sujet, et d'en tirer une attitude pratique. Nous n'envisagerons pas dans ce manuscrit les données concernant le risque et la protection cardiovasculaire associés à la substitution hormonale.

## NOTIONS DE CANCÉROGENÈSE MAMMAIRE

Le développement d'une tumeur mammaire maligne est un processus lent. Tout d'abord, une

## POSTMENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND RISK OF BREAST CANCER : AN UPDATE

**SUMMARY :** Numerous studies have examined the risk of breast cancer in patients with postmenopausal hormone substitution. Most of these studies are retrospective, and a few recent studies are prospective.

The observed results present with weak variations from baseline and major heterogeneity. Some studies highlight a slightly increased relative risk of breast cancer. A reanalysis of 51 studies demonstrates a relative risk of 1.35 for developing breast cancer during hormone substitution, with a 2.3% increased risk per year of use.

Recently, the results of the WHI study have shown a slight increase of some risks of disease, including breast cancer (relative risk, 1.26). These results have induced the interruption of one of the 3 arms of the study (that of the patients treated with an estrogen-progestin combination), and have provoked a new discussion about the benefits and risks associated with hormone substitution. These facts have been largely related and commented in the general press.

In this article, we review the important studies concerning this topic.

**KEYWORDS :** *Hormone replacement therapy - Menopause - Breast cancer - Risk*

phase d'initiation impliquant l'action d'agents habituellement inconnus aboutit à la formation de cellules anormales. Ensuite, divers agents favorisant la multiplication cellulaire permettent le développement clonal de cette nouvelle tumeur : c'est la phase de promotion.

Une association entre la substitution œstrogénique et le cancer mammaire est biologiquement plausible. L'observation épidémiologique de facteurs de risque reproductifs (ménarche précoce, ménopause tardive, nulliparité, grossesses tardives) a conduit à émettre l'hypothèse selon laquelle une exposition prolongée aux œstrogènes augmente le risque de cancer mammaire (2, 3). Des études proposent que des taux élevés d'œstrogènes en préménopause soient associés à un risque accru de cancer mammaire (4, 5). De même, il semble qu'une masse osseuse plus importante, un marqueur indirect de l'exposition aux œstrogènes, soit associée au risque de cancer mammaire (6, 7).

On admet habituellement que les œstrogènes constituent des agents promoteurs de la cancérogenèse mammaire. En effet, leur action mitogène pour la cellule cancéreuse mammaire est connue de longue date.

Par ailleurs, il n'est pas impossible que les œstrogènes, après hydroxylation en position 16-

(1) Agrégé, Chercheur Qualifié du FNRS (4) Professeur, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman.

(2) Service de Sénologie, (3) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, 4000 Liège.

alpha, puissent également constituer des agents initiateurs de la cancérogenèse. Cependant, il semble que le rôle majeur des œstrogènes soit la promotion tumorale.

Dès lors, la question qui se pose est de savoir si les œstrogènes administrés après la ménopause pourraient favoriser la croissance de tumeurs mammaires déjà présentes.

## ETUDES RÉTROSPECTIVES

De nombreuses études ont examiné le risque de cancer mammaire associé à la substitution hormonale postménopausique.

Une étude américaine (Iowa Womens' Health study) portant sur 37.105 patientes a démontré une augmentation de risque de cancer mammaire après 5 ans de substitution hormonale (RR 2,65, IC 95 % 1,34-5,23) (8, 9).

Une première analyse d'une cohorte de 22.597 Suédoises a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer mammaire après 10 ans de suivi (RR 1,4, IC 95 % 1,1-1,8), sans augmentation de la mortalité afférente (10). Une réanalyse plus récente (cohorte de 11.231 Suédoises) a démontré une légère augmentation du risque de cancer mammaire lors d'un traitement œstroprogestatif combiné de plus de 6 ans (RR 1,7, IC 95 % 1,1-2,6) (10).

Une étude de type cas-témoin portant sur 3.534 patientes a démontré une augmentation de risque de cancer mammaire lors de l'adjonction d'un progestatif à la substitution œstrogénique (traitement combiné, OR à 5 ans 1,24 (IC 95 % 1,07-1,45); œstrogénothérapie non opposée, 1,06 (IC 95 % 0,97-1,15) (11). Dans cette étude, l'augmentation de risque était plus marquée pour les schémas séquentiels (OR à 5 ans d'utilisation, 1,38 (IC 95 % 1,13-1,68)) que pour les schémas combinés continus (OR à 5 ans d'utilisation 1,09 (IC 95 % 0,88-1,35)) (11).

Une étude de type cohorte portant sur 46.355 patientes a mis en évidence une augmentation du risque de cancer mammaire (œstrogènes seuls, RR 1,2, IC 95 % 1,0-1,4; œstrogène plus progestatif, RR 1,4, IC 95 % 1,1-1,8) (12). Il faut noter que dans ce cas, l'augmentation de risque était surtout observée chez les patientes maigres (BMI  $\leq$  24,4 kg/m<sup>2</sup>) (12).

Une étude portant sur une cohorte de 29.508 patientes démontre une augmentation du risque de cancer mammaire (RR 1,35, IC 95 % 1,09-1,64) en relation avec la durée de traitement (13).

Une étude multicentrique rétrospective de type cas-témoin portant sur 2.823 patientes a

démontré une augmentation du risque de cancer mammaire chez les utilisatrices en cours d'œstrogénothérapie de type combiné continu de 5 ans ou plus (RR 1,54; CI 95 % 1,10-2,17) (14). Dans cette étude, aucune association d'un risque accru de cancer mammaire avec d'autres schémas d'administration n'était mis en évidence.

Une étude rétrospective portant sur 9.494 patientes démontre que la substitution hormonale n'accroît pas le risque de cancer mammaire chez des patientes ayant des antécédents de mastopathie bénigne avec ou sans atypies (15).

Une étude rétrospective de type cas-contrôle associée à la Nurses'Health study et portant sur 133 cancers mammaires et 610 contrôles ayant des antécédents de mastopathie bénigne démontre que la substitution hormonale n'induit pas un excès de risque de cancer mammaire chez des patientes présentant une mastopathie bénigne avec ou sans atypie, par rapport aux patientes sans mastopathie (16).

Par ailleurs, il ne semble pas que la substitution hormonale augmente significativement le risque de cancer mammaire chez des patientes présentant des antécédents familiaux de cancer mammaire (17, 18). Une étude démontre même une réduction de mortalité associée au cancer mammaire chez ces femmes ayant une substitution hormonale et des antécédents familiaux de cancer mammaire (17).

Une étude de type cas-témoin portant sur 6.828 patientes n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer mammaire associé à la substitution hormonale postménopausique (19).

## ETUDES PROSPECTIVES

Peu d'études prospectives ont été initiées et menées à bien. La limitation de ces études provient de leur coût, de leur durée limitée, et de leur origine américaine et, en conséquence, des préparations utilisées.

L'examen des résultats relatifs à la Nurses' Health study, une grande étude prospective portant sur une cohorte de 58.520 infirmières américaines, démontre une légère augmentation du risque de cancer mammaire chez les patientes ayant une substitution hormonale à long terme (20-23). En effet, l'œstrogénothérapie seule est associée à un risque relatif de 1,32 (IC 95 % 1,14-1,54), et l'association à un progestatif induit une augmentation de risque (RR 1,41, IC 95 % 1,15-1,74). Dans cette étude, il existe une légère augmentation de mortalité associée au cancer mammaire chez les patientes ayant une

substitution hormonale (RR 1,45, IC 95 % 1,01-2,09).

L'étude prospective Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) (24-27) manquait de puissance statistique pour déterminer si la substitution hormonale affectait le risque de cancer mammaire.

L'étude qui a soulevé la polémique est l'étude WHI, portant sur 16.608 patientes traitées ou non par une association de type combiné continu comportant 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone pendant un suivi moyen de 5,2 ans (1). Brièvement, celle-ci a mis en évidence une légère augmentation du risque de nouveau cancer mammaire (hazard ratio, 1,26, IC 95 % : 1,00-1,59). L'étude conclut à un excès de 8 cancers mammaires invasifs pour 10.000 femmes par an : en effet, 38 cancers mammaires invasifs ont été observés dans le groupe traité, par rapport au groupe témoin pour 10.000 femmes par an. Pour ces raisons (et d'autres, qui ne seront pas développées ici), le bras de l'étude comportant l'administration de l'œstroprogestatif combiné continu a été interrompu en mai 2002, tandis que le bras "œstrogène seul" continue actuellement.

#### SYNTHÈSE ET INTERPRÉTATION DES ÉTUDES DISPONIBLES

Un fait statistique important est relativement facile à mettre en évidence au cours d'études observationnelles de type cas-témoin et de cohorte. Dans le cas du risque de cancer mammaire associé à la substitution hormonale post-ménopausique, les études mettent en évidence de faibles risques, souvent à la limite de la signification statistique. Le manque d'uniformité dans les résultats de toutes les études rétrospectives indique que la substitution hormonale post-ménopausique n'entraîne pas un impact majeur sur le risque de cancer mammaire.

Il faut savoir que la taille du risque statistique, dans ce cas, est dans la gamme des biais méthodologiques possibles. De plus, beaucoup d'études ont été réalisées aux USA, où les habitudes de prescription sont très différentes de chez nous (œstrogènes conjugués équinés prescrits seuls, ou en association avec l'acétate de médroxyprogestérone); par ailleurs, les études souffrent d'une hétérogénéité certaine. Enfin, la combinaison de plusieurs études en méta-analyses afin de générer des conclusions fermes est loin d'être infaillible. En effet, la méthode de méta-analyse a été développée pour combiner les résultats de petites études prospectives ran-

domisées (28). L'utilisation de la méthode pour combiner les résultats d'études rétrospectives observationnelles contradictoires donne habituellement des résultats discutables.

Les revues actuelles (29) confirment et intègrent les données expliquées plus haut, et font l'objet de nombreuses discussions (30-34). Les études publiées ne confortent pas les hypothèses selon laquelle l'œstrogénothérapie augmente de façon majeure le risque de cancer mammaire et selon laquelle le traitement combiné à un progestatif augmente plus le risque que les œstrogènes seuls. Bien qu'on ne puisse pas exclure une petite augmentation de risque sous substitution hormonale ou un risque accru lors d'une utilisation prolongée (plus de 15 ans), cette probabilité semble faible, vu le nombre important d'études publiées à ce jour.

Une réanalyse des données relatives à 51 études portant sur 52.705 cancer mammaires et 108.411 contrôles démontre une légère augmentation du risque relatif de cancer mammaire chez les patientes ayant une substitution hormonale (RR 1,35, IC 95 % 1,21-1,49) et augmentant avec la durée d'utilisation, par 2,3 % pour chaque année d'utilisation (35). Ce risque disparaît après 5 ans d'arrêt du traitement. On peut alors considérer que l'augmentation de risque de cancer mammaire induit par la substitution hormonale soit identique à celui bien connu pour la ménopause tardive, largement fonction de l'âge.

Il faut noter que beaucoup d'études démontrent que les cancers survenant chez des patientes sous substitution hormonale s'accompagnent de meilleurs taux de survie (36-39). Ceci reflète vraisemblablement un diagnostic plus précoce puisque ces tumeurs sont plus souvent de stade de progression moins avancé (37, 40-42). Il semble que les cancers mammaires observés chez des patientes ayant subi une substitution hormonale soient plus souvent de type lobulaire (9, 43-46). Il a été observé que les cancers mammaires observés sous substitution hormonale présentent de meilleurs paramètres pronostiques que ceux observés chez les non-utilisatrices, et ce, proportionnellement à la durée d'utilisation (44, 47).

De ce fait, le biais de détection ne constituerait pas la seule explication de la survie plus favorable (42, 48).

Ces données laissent supposer que le traitement hormonal accélérerait la croissance de tumeurs mammaires déjà initiées; les tumeurs résultantes seraient cliniquement moins agressives. Ceci corrobore bien le fait que la plupart des études rapportées démontrent que l'augmen-

tation de risque disparaît 5 ans après l'arrêt de la substitution.

Lorsque l'on examine les causes possibles du risque de cancer mammaire sous traitement hormonal, il faut envisager le paradoxe du biais de détection/surveillance (32) par rapport à une possible accélération de la croissance tumorale. En effet, les utilisatrices de substitution hormonale recourent plus souvent à l'utilisation de la mammographie (49). De plus, une étude de cohorte démontre que la correction statistique des résultats par le paramètre "réalisation de mammographies" entraîne une disparition de la signification statistique d'une augmentation du risque de cancer mammaire (50).

Les études démontrent que les SERMs (tamoxifène et raloxifène) diminuent l'incidence de nouveaux cancers mammaires diagnostiqués, après 2 ou 3 ans de traitement (51, 52). Sachant la longue période nécessaire pour qu'une tumeur maligne devienne cliniquement détectable (environ 10 ans pour une tumeur de 1 cm de diamètre) (53), comment est-il possible de démontrer un effet de ces hormones après un si court délai ? Il est raisonnable de considérer que le tamoxifène et le raloxifène ne préviennent pas le développement de tumeurs mammaires malignes (initiation tumorale), mais ralentissent leur croissance. De manière opposée, les œstrogènes pourraient constituer des facteurs promoteurs des tumeurs, ce qui aboutirait à une légère augmentation de leur fréquence de diagnostic chez des patientes hormonosubstituées.

Enfin, il est possible que la consommation d'alcool, un facteur de risque de cancer mammaire, puisse expliquer les résultats de certaines études épidémiologiques (32). En effet, il a été démontré que l'alcool pourrait augmenter les concentrations sériques d'œstrogènes (54-56), aboutissant peut-être à un risque de promotion tumorale accru.

Que faut-il penser du rôle du progestatif par rapport au risque de cancer mammaire ? L'addition d'un progestatif à un œstrogène est classiquement utilisée dans le but de réduire le risque d'adénocarcinome endométrial chez des patientes non hystérectomisées. On peut utiliser un schéma d'administration séquentielle, où le progestatif est administré pendant 10-14 jours par mois. Les schémas combinés proposent une administration œstroprogestative associée afin d'éviter autant que possible les saignements pseudomenstruels. Comme détaillé plus haut, certaines études proposent que la combinaison œstroprogestative augmenterait le risque de cancer mammaire. D'autres études sont rassurantes

quant au risque associé à l'administration d'un progestatif (22, 57-60). Il faut cependant réaliser que les habitudes de prescription sont très différentes aux USA : en effet, beaucoup utilisent encore une œstrogénothérapie non opposée, souvent à base d'œstrogènes conjugués équinés, et l'acétate de médroxyprogestérone est le progestatif le plus utilisé. En conséquence, dans la plupart des études, les résultats concluant à une augmentation de risque majorée dans le cas d'une substitution œstroprogestative reposent sur l'analyse de groupes de patientes de faible nombre.

Enfin, les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure à un risque accru pour les schémas d'administration séquentielle ou combinée (11, 61).

Il faut rappeler que la physiologie de l'homéostasie cellulaire de la glande mammaire est différente de celle de l'endomètre. En effet, les œstrogènes induisent une augmentation de la prolifération des cellules mammaires, en synergie avec le progestatif (62-66). L'interruption du progestatif pourrait induire une bouffée d'apoptose au niveau des cellules mammaires normales, contribuant au maintien d'une homéostasie tissulaire adéquate (67, 68).

## ATTITUDE PRATIQUE

Que faut-il retenir de ces données ? Il est clair que les œstrogènes ne protègent pas contre le cancer mammaire. L'augmentation de risque induit par l'œstrogénothérapie, si elle existe, est faible. Il ne faut cependant pas oublier que le principal facteur de risque chez la patiente ménopausée est l'âge de cette dernière.

Il faut certainement d'abord mettre le risque de cancer mammaire dans le contexte de la ménopause, et rappeler que l'essentiel de la mortalité à ce moment de la vie est causée par les maladies cardiovasculaires (69).

Il faut adapter la substitution hormonale à chaque patiente, en tenant compte de son profil particulier, de sa symptomatologie et des risques qu'elle présente. Il semble raisonnable de proposer une substitution hormonale utilisant des doses d'œstrogènes les plus basses possible. L'utilisation des schémas de type "low dose" est une application de ce principe.

Il faut rappeler que les études épidémiologiques indiquent que des antécédents familiaux de cancer mammaire, ou des antécédents personnels de mastopathie bénigne, ne constituent pas une contre-indication à une substitution hormonale postménopausique.

Chez des patientes présentant un profil adéquat (absence de syndrome vasomoteur notamment) et dans l'indication de protéger la masse osseuse de l'ostéoporose, il est possible de prescrire du raloxifène à la dose de 60 mg par jour (70-73). Ce modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques (SERM) présente en effet la propriété unique de diminuer le risque de diagnostic de cancer mammaire d'environ 75 % (principalement réduction d'apparition de cancers à récepteurs œstrogéniques positifs), comme démontré au cours de l'étude prospective Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) (52, 74). Cet effet serait plus important encore chez des patientes présentant des taux importants d'œstrogènes endogènes (75, 76).

Enfin, il faut toujours commencer par insister sur les bienfaits démontrés de l'arrêt du tabac, de l'importance de l'exercice physique, d'un régime nutritionnel équilibré et du traitement actif des facteurs de risque (diabète de type 2, hypertension artérielle, hyperlipidémie, etc.).

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mme M. Lemaire (Organon) pour l'aide bibliographique.

## RÉFÉRENCES

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.— Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 321-33.
- Thomas DB.— Do hormones cause breast cancer? *Cancer*, 1984, **53**, 595-604.
- King RJ.— A discussion of the roles of oestrogen and progestin in human mammary carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991, **39**, 811-8.
- Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al.— A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**, 190-7.
- Berrino F, Muti P, Micheli A, et al.— Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1996, **88**, 291-6.
- Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al.— Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA*, 1996, **276**, 1404-8.
- Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, et al.— Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 611-7.
- Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, et al.— Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health*, 1995, **85**, 1128-32.
- Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA.— Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA*, 1999, **281**, 2091-7.
- Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, et al.— Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control*, 1999, **10**, 253-60.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC.— Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 328-32.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, et al.— Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, **283**, 485-91.
- Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C, Moller TR.— A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer*, 2001, **85**, 674-7.
- Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al.— Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk (1). *Obstet Gynecol*, 2002, **100**, 1148-58.
- Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al.— Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer*, 1999, **85**, 1277-83.
- Byrne C, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ.— Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer*, 2000, **89**, 2046-52.
- Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al.— The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*, 1997, **127**, 973-80.
- Familial breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 2001, **358**, 1389-99.
- Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, et al.— Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 1995, **142**, 788-95.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al.— Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA*, 1990, **264**, 2648-53.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al.— Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control*, 1992, **3**, 433-9.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al.— The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1589-93.
- Colditz GA, Rosner B.— Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*, 2000, **152**, 950-64.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*, 1995, **273**, 199-208.
- Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin

- interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*, 1996, **276**, 1389-96.
26. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*, 1996, **275**, 370-5.
  27. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, et al.— Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 1589-95.
  28. Petitti DB.— *Meta-analysis, detection analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine*. Oxford University Press, New York, 1994.
  29. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA.— Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol*, 2001, **98**, 498-508.
  30. Wren BG.— Megatrials of hormonal replacement therapy. *Drugs Aging*, 1998, **12**, 343-8.
  31. Hormone replacement therapy. Clinical Synthesis Panel on HRT. *Lancet*, 1999, **354**, 152-5.
  32. Speroff L.— Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. *Maturitas*, 1999, **32**, 123-9.
  33. Speroff L.— Postmenopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer: a clinical response to epidemiological reports. *Climacteric*, 2000, **3**, 3-12.
  34. Solomon CG, Dluhy RG.— Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 579-80.
  35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.— 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.
  36. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW, Jr.— Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control*, 1996, **7**, 449-57.
  37. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.— Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 1769-75.
  38. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK.— Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*, 1991, **151**, 75-8.
  39. Nanda K, Bastian LA, Schulz K.— Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **186**, 325-34.
  40. Hunt K, Vessey M, McPherson K.— Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990, **97**, 1080-6.
  41. Strickland DM, Gambrell RD Jr., Butzin CA, Strickland K.— The relationship between breast cancer survival and prior postmenopausal estrogen use. *Obstet Gynecol*, 1992, **80**, 400-4.
  42. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, et al.— Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 1995, **85**, 11-7.
  43. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR.— Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer*, 2000, **88**, 2570-7.
  44. Manjer J, Malina J, Berglund G, et al.— Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. *Int J Cancer*, 2001, **92**, 919-22.
  45. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al.— Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*, 2002, **287**, 734-41.
  46. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al.— Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer*, 2002, **95**, 2455-64.
  47. Sacchini V, Zurrada S, Andreoni G, et al.— Pathologic and biological prognostic factors of breast cancers in short- and long-term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol*, 2002, **9**, 266-71.
  48. Magnusson C, Holmberg L, Norden T, et al.— Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 1996, **38**, 325-34.
  49. LaCroix AZ, Burke W.— Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet*, 1997, **350**, 1042-3.
  50. Ettinger B, Guesenberry C, Schroeder DA, Friedman G.— Long-term postmenopausal estrogen therapy may be associated with increased risk of breast cancer. *Menopause*, 1997, **4**, 125-129.
  51. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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.
  52. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al.— The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*, 1999, **281**, 2189-97.
  53. Wertheimer MD, Costanza ME, Dodson TF, et al.— Increasing the effort toward breast cancer detection. *JAMA*, 1986, **255**, 1311-5.
  54. Gavalier JS, Van Thiel DH.— The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women: relationship to the literature. *Alcohol Clin Exp Res*, 1992, **16**, 87-92.
  55. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, et al.— Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA*, 1996, **276**, 1747-51.
  56. Ginsburg ES.— Estrogen, alcohol and breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, **69**, 299-306.
  57. Yang CP, Daling JR, Band PR, et al.— Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*, 1992, **3**, 475-9.
  58. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, et al.— Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 1994, **5**, 491-500.
  59. Risch HA, Howe GR.— Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: a record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol*, 1994, **139**, 670-83.
  60. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, et al.— Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in

- relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA*, 1995, **274**, 137-42.
61. Magnusson C, Persson I, Adami HO.— More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 1183-4.
  62. Ferguson DJ, Anderson TJ.— Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. *Br J Cancer*, 1981, **44**, 177-81.
  63. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, et al.— The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*, 1981, **104**, 23-34.
  64. Longacre TA, Bartow SA.— A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol*, 1986, **10**, 382-93.
  65. Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, MacIntyre CC.— Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol*, 1988, **130**, 193-204.
  66. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, et al.— The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer*, 1988, **58**, 163-70.
  67. Desreux J, van den Brûle F, Noël A, et al.— The effects of progesterone on breast tissue. *J für Menopause*, 2001, **8**, 14-18.
  68. van den Brûle F, Desreux J, Béliard A, et al.— Influence du régime d'administration continu ou discontinu d'acétate de nomégestrol sur l'apoptose des cellules mammaires. *Reprod Hum Horm*, 2001, **14**, 243-248.
  69. Phillips KA, Glendon G, Knight JA.— Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 141-4.
  70. Balfour JA, Goa KL.— Raloxifene. *Drugs Aging*, 1998, **12**, 335-41; discussion 342.
  71. van den Brûle FA, Kalbus M-F, Gaspard UJ.— Le raloxifène: un modulateur sélectif du récepteur aux oestrogènes. *J Gyn Obstet Biol Reprod*, 1999, **28**, 788-799.
  72. Chlebowski RT.— Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 191-8.
  73. Riggs BL et Hartmann LC.— Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 618-29.
  74. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.— Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 1999, **282**, 637-45.
  75. Lippman ME, Krueger KA, Eckert S, et al.— Indicators of lifetime estrogen exposure: effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the multiple outcomes of raloxifene evaluation study participants. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 3111-6.
  76. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, et al.— Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA*, 2002, **287**, 216-20.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. van den Brûle, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège; e-mail f.vandenbrule@chu.ulg.ac.be