

18

Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire et hormonoprévention

F. KUTTENN

Introduction

Il existe peu de données actuellement dans la littérature sur les possibilités de prévention hormonale des cancers héréditaires, ni de consigne particulière sur la conduite à tenir concernant les équilibres hormonaux au cours de cycles menstruels spontanés, lors de la grossesse, sous contraception ou après la ménopause, chez les femmes appartenant à une famille présentant des cancers héréditaires du sein et/ou de l'ovaire.

Alors qu'il existe de nombreuses études biologiques et épidémiologiques documentant respectivement l'hormonodépendance des cancers du sein et les facteurs de risque hormonaux, l'impact exact de ces facteurs hormonaux sur les formes héréditaires de cancer du sein n'est pas connu à ce jour. L'expression des différentes altérations moléculaires identifiées comme possiblement responsables de cancer héréditaire est elle-même variable, des mutations différentes induisant des risques différents. Il s'agit donc d'une situation évolutive en termes d'identification des risques et de leurs cumuls possibles.

Il importe toutefois de souligner des pistes possibles de réflexions, formuler des conseils de prudence immédiate, examiner les stratégies d'hormonoprévention qui ont été proposées pour les cancers non héréditaires, et favoriser des études susceptibles d'aider à répondre aux questions qui restent en suspens.

La question essentielle est : peut-il y avoir une amplification du risque génétique par des facteurs hormonaux ?

L'idée de proposer une hormonoprévention en cas de risque héréditaire de cancer repose sur les 2 hypothèses suivantes, raisonnables mais non encore établies :

- le processus de cancérogenèse reste fondamentalement le même chez les femmes porteuses d'un marqueur identifié d'une forme familiale de cancer par rapport aux femmes non porteuses (cas sporadiques) ;
- la différence entre les deux situations porte sur un passage d'emblée ou au moins plus rapide vers des étapes plus avancées dans le processus de cancérogenèse en cas de cancer héréditaire.

Dans cette logique, il apparaît souhaitable d'éviter des mécanismes d'accélération de ce processus sous l'effet de facteurs promoteurs endogènes ou exogènes favorisant notamment la multiplication cellulaire.

- Parmi les facteurs endogènes, il est bien établi que la croissance et la multiplication cellulaire sont physiologiquement, tant au niveau mammaire qu'au niveau ovarien, sous contrôle hormonal. L'hyperœstrogénie stimule ainsi la prolifération des cellules mammaires, tandis qu'une hypersécrétion d'hormone lutéinisante stimule la croissance et la prolifération des cellules ovariennes.
- L'administration exogène de molécules aux propriétés comparables expose aux mêmes conséquences potentielles : contraception orale ou traitement hormonal substitutif de la ménopause au niveau mammaire, agents inducteurs de l'ovulation source possible d'hyperstimulation au niveau ovarien.

Les stratégies d'homonoprévention « interventionnelle » cherchent, elles, logiquement à freiner la multiplication cellulaire. C'est ainsi qu'a été proposé l'antiœstrogène « tamoxifène », pour la prévention du cancer du sein, en raison de son effet cytostatique, et que certains auteurs ont proposé l'utilisation des estroprogestatifs dans le but de mise au repos de la fonction ovarienne et de prévention du cancer de l'ovaire.

S'il convient de mettre en garde et de conseiller la prudence :

- limitation des doses d'estrogènes administrées, assortie d'une surveillance clinique et biologique afin de détecter tout signe de surdosage, pour ce qui concerne le cancer du sein ;
- limitation du nombre des traitements inducteurs de l'ovulation, pour ce qui concerne le cancer de l'ovaire et,
- vigilance dans le maniement de thérapeutiques pouvant induire une a- ou dys-ovulation (médicaments antigonadotropes partiels ou hyperprolactinémisants...), responsables d'une dysrégulation gonadotrope et d'une possible hyperœstrogénie relative, il importe toutefois de ne pas rendre la vie intolérable à ces femmes par l'exclusion excessive de contraceptions simples et efficaces ou encore la prescription d'hormonothérapies additive ou suppressive lourdes, difficiles à tolérer et parfois hasardeuses en ce qui concerne les effets secondaires sur d'autres organes.

Il convient aussi d'avoir conscience que la recherche de « mise au repos » et de freinage de la multiplication des cellules mammaires et ovariennes peut avoir des effets contradictoires :

- Les estroprogestatifs, s'ils sont suffisamment dosés, ont un effet de mise au repos de la sécrétion des gonadotrophines et de la fonction ovarienne qui paraît à l'origine d'une réduction de 40 % des cancers sporadiques de l'ovaire. Mais, les estroprogestatifs semblent aussi augmenter le risque de cancer du sein lorsqu'ils sont prescrits chez la femme jeune dont les cellules mammaires ne sont pas encore complètement différenciées (< 20 ans, ou avant la première grossesse menée à terme).
- Et si le tamoxifène s'avère cytostatique au niveau mammaire, il est aussi inducteur d'hyperstimulation ovarienne chez les femmes en activité génitale, et à l'origine de kystes ovariens multiples et d'hyperestrogénie.

Nous allons donc examiner les possibilités d'hormonoprévention en tenant compte des facteurs de risque différenciés dans le cancer héréditaire du sein et celui de l'ovaire.

CANCER DU SEIN ET HORMONOPRÉVENTION

Facteurs de risques hormonaux du cancer du sein

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein constitue quantitativement un des facteurs de risque les plus importants de développer un cancer du sein. Des facteurs de risque hormonaux ont été identifiés, que nous rappellerons brièvement. Leur importance peut provenir

- de l'existence, qui reste à démontrer, d'une synergie entre facteurs génétiques et hormonaux ;
- de la possibilité de modifier le climat hormonal afin de réduire le risque lié à cette composante.

S'il n'existe pas actuellement dans la littérature de données directes suffisamment précises permettant de définir une conduite à tenir spécifique adaptée aux femmes appartenant à une famille à risque de cancer héréditaire du sein ou de l'ovaire, nous disposons néanmoins de plusieurs éléments pour répondre à ces questions : des arguments indirects apportés par l'étude de mutations induites dans des modèles animaux ou humains, et les résultats des quelques études épidémiologiques ayant analysé les interactions entre risque génétique et facteurs hormonaux.

Existe-t-il une synergie entre facteurs génétiques et hormonaux

LES MODÈLES ANIMAUX SUGGÈRENT UN RÔLE « PROMOTEUR » DE L'ESTRADIOL
De nombreuses études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence le rôle mitogénique de l'estradiol sur la glande mammaire (Lyons et Mc Ginty

1941 ; Benson et coll., 1957 et 1965 ; Bassler, 1970). Eisen (1942) a montré que l'administration de fortes doses d'œstrogène chez le rongeur entraîne successivement d'abord la prolifération du système galactophorique, puis la dilatation des canaux galactophores, enfin la formation de kystes et de fibrose. Dans cette espèce, lors de traitements prolongés par des œstrogènes, des tumeurs se développent avec toutes les étapes entre tumeurs bénignes et malignes. Il est à noter que dans ce modèle, la co-administration de progestérone avec l'estradiol inhibe le développement tumoral.

Dans le cas des modèles de tumeurs mammaires « initiées » par des agents physiques (irradiation) ou chimiques (DMBA, NMU) (Zarbl et coll., 1985), l'estradiol apparaît comme un agent « promoteur » capable d'augmenter le nombre, la taille et l'agressivité des tumeurs et de réduire leur délai d'apparition (revue dans Mauvais-Jarvis et coll., 1987). Cet effet de l'estradiol est prévenu ou diminué par un prétraitement par l'antioestrogène tamoxifène (Kumar et coll., 1990) ou par la progestérone (Welsch et coll., 1968 ; Segaloff, 1973 ; Kleidrik, 1974 ; Asselin et coll., 1977 ; Gottardis et coll., 1983 et 1985 ; Grubbs et coll., 1985 ; Horwitz et coll., 1985b ; Inoh et coll., 1985 ; Mauvais-Jarvis et coll., 1987).

DONNÉES CHEZ LA FEMME : RÔLE PROMOTEUR DE L'ESTRADIOL

Les données chez l'humain apportent des arguments indirects en faveur de ce rôle spécifique de l'estradiol.

Irradiation, statut hormonal et cancer du sein

Le suivi des survivantes des bombardements de Hiroshima-Nagasaki a permis d'observer une fréquence accrue de cancer du sein touchant particulièrement les femmes irradiées en période péri- ou juste post-pubertaire, période du développement correspondant à une phase de croissance de la glande mammaire en présence d'une sécrétion isolée d'estradiol (Tokunaga et coll., 1979).

La même susceptibilité à l'irradiation lors de cette période de croissance mammaire rapide pubertaire a été observée chez les femmes ayant subi des radioscopies répétées dans le cadre de la surveillance de traitements pour tuberculose pulmonaire (Miller et coll., 1989).

Dans la modélisation proposée par Moolgavkar et coll. (1980), l'estradiol exercerait un rôle de « promoteur » de ces mutations induites sur une cellule mammaire susceptible, cette susceptibilité aux agents initiateurs étant diminuée dans la cellule différenciée mature.

Vie reproductive et cancer du sein

Ces données sont rappelées pour mémoire (cf. texte M. Espié/F. Eisinger). La plupart des études observent une influence des épisodes de la vie génitale et

reproductive sur le risque de cancer du sein. Ce *risque est augmenté* en cas de : *puberté précoce, ménopause tardive, âge tardif de la première grossesse menée à terme, nulliparité, irrégularités menstruelles, antécédents de mastopathie bénigne* (Trichopoulos et coll., 1972 ; Mac Mahon et coll., 1973 ; Sherman et Korenman, 1974 ; Vorherr et Messer, 1978 ; Korenman, 1980 ; Cowan et coll., 1981 ; Coulan et coll., 1983 ; Ron et coll., 1987 ; Brinton et coll., 1988 ; Kelsey et Berkowitz, 1988 ; Boyle, 1988).

Korenman (1980) a désigné par le terme de « fenêtres œstrogéniques » ces périodes de phases anovulatoires marquant les extrêmes de la vie génitale mais aussi susceptibles de se produire tout au long de la vie génitale en rapport avec des dysrégulations hormonales.

L'allongement de ces phases œstrogéniques créerait des conditions augmentant le risque de survenue d'un cancer du sein.

A l'inverse, la multiparité, le caractère précoce de la première grossesse menée à terme diminuent le risque de cancer du sein. Plusieurs explications ont été avancées :

- la grossesse témoigne d'une fonction ovulatoire fonctionnelle, donc d'un état d'équilibre hormonal physiologique ;
- la grossesse menée à terme correspond à un état de différenciation et de maturation des cellules mammaires sous l'effet synergique des diverses composantes hormonales (œstrogènes puis progestérone et prolactine) ;
- la glande mammaire est le siège d'un processus physiologique d'involution dans le post-partum, diminuant le nombre des cellules mammaires.

En revanche, dans le schéma de Moolgavkar (1980), une première grossesse tardive exposerait au risque d'une stimulation massive de la croissance survénant sur un pool plus important de cellules « intermédiaires », ce qui pourrait expliquer le risque relatif de cancer du sein augmenté en cas de première grossesse tardive (plus de 35 ans).

Interaction des facteurs de la vie génitale et des facteurs familiaux

Ces effets des épisodes de la vie génitale et reproductive sont retrouvés dans les familles avec une histoire de cancer familial (Burns, 1981 ; Brinton, 1982 ; Sattin et coll., 1985 ; Olsson et coll., 1985 ; Anderson et Badzioch, 1989 ; Sellers et coll., 1992). L'allongement de la vie génitale pourrait même majorer l'augmentation du risque parmi les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (Farewell, 1977 ; Bain et coll., 1980 ; Dupont et coll., 1987 ; Byrne et coll., 1991). Et pour Sellers et coll. (1992), l'augmentation du risque en cas d'histoire familiale de cancer du sein est amplifiée par les autres facteurs de risque, tels la faible parité et l'âge tardif de la 1^{re} grossesse menée à terme.

L'augmentation du risque de cancer du sein en cas de puberté précoce, et l'effet protecteur de la parité est retrouvée par Narod et coll. (1995) dans leur étude sur un groupe de familles à risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire et présentant des mutations de BRCA1.

En revanche, Colditz et coll. (1996) ne retrouvent pas d'influence notable des épisodes de la vie génitale et reproductive chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer mammaire, hormis la constatation inhabituelle d'une augmentation du risque avec la 1^{re} grossesse quel qu'en soit l'âge, et lors de chacune des grossesses ultérieures. Cette observation pourrait, elle, évoquer un effet « promoteur » du climat hormonal de la grossesse sur des cellules déjà « transformées », en cas de cancer familial.

D'autres auteurs (Parazzini et coll., 1992 ; Andrieu et coll., 1993) n'ont pas non plus observé d'effet exercé par l'âge de la ménarche, l'âge de la ménopause, mais toutefois une augmentation du risque avec les interruptions précoces de grossesse, et pour chacune de ces interruptions (Andrieu et coll., 1995). L'hypothèse est que l'avortement est un facteur catalytique qui exacerbe un risque familial de cancer du sein. Les trois premiers mois de grossesse sont une période où les cellules indifférenciées se multiplient dans le tissu mammaire. Si, à cause de l'avortement, le 1^{er} trimestre n'est pas suivi par la différenciation des cellules mammaires qui a lieu pendant les 2^e et 3^e trimestres, il y a augmentation des cellules « vulnérables » aux agents carcinogènes génotoxiques ou aux mutations spontanées.

Ceci suggère une synergie possible entre l'altération génétique héritée et les facteurs hormonaux, parmi lesquels, principalement, les œstrogènes sont considérés comme pouvant jouer un rôle « promoteur » (Henderson et coll., 1988a).

Des études ultérieures, notamment sur les sujets porteurs de mutations BRCA1 et leurs familles, avec des informations sur l'ensemble des facteurs de reproduction et hormonaux, devraient permettre de mieux comprendre ces phénomènes.

Mastopathies bénignes et facteurs familiaux

L'existence de *lésions prolifératives mammaires bénignes*, caractérisées par une prolifération excessive, mais non encore malignes au niveau de la portion terminale des galactophores (Lillienfield, 1963 ; Gallager et Martin, 1969) est importante à considérer. Ces lésions sont généralement considérées comme précancéreuses sur un ensemble d'arguments :

- c'est dans la même zone de jonction terminale ductulo-alvéolaire (*Terminal Ducto-Lobular Unit* : TDLU des Anglo-saxons) que se développe le plus souvent le cancer ;
- ces proliférations montrent un éventail de lésions, de la morphologie bénigne aux atypies plus sévères, y compris des zones cancéreuses ;
- des foyers de telles lésions prolifératives sont fréquemment trouvés dans les pièces opératoires de mastectomie pour cancer (Wellings et Jensen, 1973).

Plusieurs études de cohorte ont montré que les femmes avec des lésions prolifératives avaient 2 à 5 fois plus de risque de développer un cancer du sein que les femmes sans lésions prolifératives (Black et coll., 1972 ; Vorherr et Messer, 1978 ; Dupont et Page, 1985 ; Carter et coll., 1988).

Une histoire familiale de cancer du sein associée à un antécédent personnel de « lésion proliférative » constitue un facteur supplémentaire d'accroissement du risque de cancer du sein (Dupont et Page, 1985). Skolnick et coll. (1990) ont observé la présence de lésions hyperplasiques mammaires, modérées ou sévères, chez 35 % des femmes présentant une histoire familiale de cancer du sein ($p < 0,02$) par rapport aux témoins.

Plusieurs groupes ont souligné l'importance d'un déséquilibre hormonal avec hyperestrogénie et/ou insuffisance en progestérone dans la survenue de mastopathies bénignes (Ozello et Speer, 1958 ; Sitruk-Ware et coll., 1979 ; Kuttann et coll., 1981 ; Vorherr, 1986 ; Mauvais-Jarvis et Kuttann, 1994), profil hormonal qui — à long terme — s'inscrit parmi les facteurs de risque hormonaux de cancer du sein. Il est donc important d'identifier un tel déséquilibre hormonal en cas de mastopathies bénignes.

Habitudes de vie pouvant modifier le risque de cancer du sein par des mécanismes hormonaux

L'obésité L'obésité augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Elle est censée opérer à travers des mécanismes hormonaux en augmentant, par aromatisation de l'androgène Δ^4 -androstènedione en estrone dans le tissu adipeux, la source d'hyperproduction non contrôlée d'estrogène (Cauley et coll., 1989 ; Sellers et coll., 1992).

L'alcool La consommation de 15 g ou plus d'alcool par jour (2 à 3 verres) augmente le risque de cancer du sein d'environ 50 % (Willet et coll., 1987 ; Longnecker et coll., 1988). L'une des hypothèses évoquées est l'augmentation de la capacité hépatique d'aromatisation des androgènes circulants en œstrogènes (Lé et coll., 1984 ; Reichman et coll., 1993), en réponse à une stimulation directe de l'enzyme par l'éthanol.

QUELS CONSEILS DE PRUDENCE OU D'ÉQUILIBRATION HORMONALE

Il s'agit essentiellement comme pour les cancers sporadiques d'éviter l'hyperestrogénie (unopposed estrogen effect des Anglo-saxons), qu'elle soit endogène ou exogène.

L'hyperestrogénie d'origine endogène peut se rencontrer dans plusieurs circonstances :

Altération de la fonction gonadotrope

Cycles menstruels irréguliers, anovulatoires ou dysovulatoires, avec sécrétion d'estradiol conservée ou haute, sécrétion de progestérone absente ou insuffisante, retentissement possible au niveau mammaire d'oedème et hyperplasie cellulaire : mastodynies et possibilité de mastopathies bénignes.

Un tel tableau nécessite d'abord un bilan étiologique à la recherche de la cause de l'altération de la fonction gonadotrope : iatrogène ? variation de poids ? maladies intercurrentes ? dysfonctionnements hypophysaire, ovarien, surrénalien ?

L'identification de la cause devrait permettre de proposer sa correction et de rétablir des cycles normaux et un équilibre hormonal satisfaisant.

En l'absence d'étiologie évidente, la prescription d'un traitement progestatif du 16^e au 25^e jour du cycle (= 10 j) rétablit l'équilibre hormonal, régularise les cycles, et devrait faire céder des signes comme la mastodynie (Vorherr, 1986 ; Plu-Bureau et coll., 1992).

Hypofertilité par anovulation ou dysovulation

Que le tableau soit une « phase lutéale courte » ou un « corps jaune inadéquat », il convient là encore d'abord d'en chercher la cause pour proposer un traitement sur des bases physiopathologiques (par exemple : traitement hypoprolactinémiant, en cas de microadénome à prolactine ; hydrocortisone, en cas d'hyperplasie surrénalienne par bloc enzymatique...).

S'il s'avère que des inducteurs de l'ovulation soient nécessaires, il conviendra de tenter d'éviter et de contrôler le plus possible l'hyperestrogénie déclenchée par de tels traitements (Fishel et Jackson, 1989). Dans le cadre des traitements classiques d'induction d'ovulation, et encore plus dans le cadre de traitement inducteur en vue d'une Fécondation In Vivo (FIV), il conviendra de limiter le nombre des cycles d'induction.

La grossesse

Etant donné le risque qui plane sur ces patientes : cancer du sein, et pour certaines, cancer de l'ovaire, il paraît raisonnable de leur conseiller de « faire leurs grossesses » précocément, lorsque cela est possible. La surveillance mammaire, clinique et mammographique, et les décisions ultérieures à prendre concernant les ovaires en seront facilitées.

Mastopathies bénignes

La survenue d'une lésion mammaire, nodule ou placard, même ayant les caractères cliniques, mammographiques, échographiques de bénignité, doit, sur ce terrain, faire l'objet d'une exérèse et d'une étude anatomopathologique, qui seule permet d'en affirmer le caractère bénin.

La bénignité affirmée, il importera de s'enquérir du terrain hormonal sur lequel la lésion est survenue et de l'existence d'éventuels troubles ovulatoires : irrégularités menstruelles, mastodynie, a- ou dysovulation d'après la courbe ménothermique. Un bilan général et endocrinien sera nécessaire pour préciser l'origine des troubles de l'ovulation (iatrogène ? hyperprolactinémie ? variations pondérales ? ovaires polykystiques ? insuffisance lutéale de préménopause....) afin d'y remédier de façon spécifique lorsque l'étiologie a pu être déterminée, et de toute façon corriger l'hyperestrogénie (Sitruk-Ware et coll., 1979, 1989 ; Kuttann et coll., 1983 ; Mauvais-Jarvis et Kuttann, 1994).

Les progestatifs ont été proposés par certaines équipes qui considèrent qu'en cas de mastopathie bénigne, ce traitement est le seul à s'adresser à la fois à la

cause : l'insuffisance en progestérone et l'hyperestrogénie, et à la *conséquence* : l'hyperplasie épithéliale. Les progestatifs sont prescrits soit 10 jours par mois à titre substitutif, soit s'il s'agit de progestatifs norstéroïdes 16 jours par cycle (10^e-25^e jour) ou 21 jours (5^e-25^e jour du cycle) à titre antigonadotrope et contraceptif (Kuttenn et coll., 1983 ; Vorherr et coll., 1986 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994 ; Plu-Bureau et coll., 1994).

Habitudes de vie pouvant interférer avec la production endogène d'œstrogènes

Obésité En raison du risque augmenté de cancer du sein chez les femmes obèses après la ménopause, probablement dû au pouvoir d'aromatisation des androgènes par le tissu adipeux à l'origine d'une production exagérée d'œstrogènes, la réduction de l'obésité post-ménopausique et le contrôle du poids chez les femmes en préménopause devraient être encouragés.

Estroprogestatifs et cancer du sein

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Depuis l'introduction de la pilule, il y a environ 30 ans, plus d'une cinquantaine d'études ont analysé la relation entre la contraception orale et le risque de cancer du sein. Ces études ont fait l'objet de revues récentes (Schlesselman, 1989 ; Malone et coll., 1993 ; La Vecchia et coll., 1996) et de plusieurs méta-analyses permettant d'en dresser une synthèse (Romieu et coll., 1990, Thomas, 1991a et b ; Delgado et coll., 1991). Leurs résultats sont rassurants. Globalement, le risque de cancer du sein des utilisatrices de contraception orale n'apparaît pas différent de celui des femmes qui n'ont jamais utilisé une contraception orale.

Cependant, certains sous-groupes à risque ont pu être mis en évidence grâce aux études épidémiologiques à grande échelle organisées depuis le milieu des années 1980, analysant de manière plus approfondie les femmes de moins de 45 ans (Olsson, 1989 ; Schlesselman, 1990 ; Romieu et coll., 1990 ; Harlap, 1991 ; Thomas, 1991 ; Malone et coll., 1993 ; Brinton et coll., 1995). Thomas (1991) a rapporté un risque relatif de cancer du sein de 1,16 chez les femmes de ≤ 45 ans pour toute utilisation d'œstroprogestatifs à partir de 13 études cas-témoins (Kelsey et coll., 1978 ; Vessey et coll., 1983 ; Janerich et coll., 1983 ; Rosenberg et coll., 1984 ; Paul et coll., 1986 ; Miller et coll., 1986 ; Lee et coll., 1987 ; Ravnihar et coll., 1988 ; Miller et coll., 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Stanford et coll., 1989 ; WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1990 ; Wingo et coll., 1991 et 1993) et un risque relatif de 1,42 pour les utilisations prolongées à partir de 12 études cas-contrôle (Kelsey et coll., 1978 ; Janerich et coll., 1983 ; Miller et coll., 1986 ; Meirik et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; UK National Case-Control Study Group 1989 ; Jick et coll., 1989 ; WHO Collaborative Study

of *Neoplasia and Steroid Contraceptives* 1990 ; Wingo et coll., 1991). Le calcul des risques relatifs de Romieu et coll. (1990) à partir de 8 études cas-témoins est à peu près identique (Pike et coll., 1981 ; Janerich et coll., 1983 ; Miller et coll., 1986 ; Meirik et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Olsson et coll., 1989).

Une augmentation des risques est aussi relevée par Thomas (1991) lors d'utilisation prolongée avant la première grossesse menée à terme à partir de 15 études cas-témoins (Paffenbarger et coll., 1980 ; Pike et coll., 1981 ; Rosenberg et coll., 1984 ; Miller et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; *UK National Case-Control Study Group* 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Olsson et coll., 1989 ; Lund et coll., 1989 ; *WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives* 1990). La méta-analyse de Romieu et coll. (1990) estime cette augmentation à 1,7 (1,4-2,2) pour 4 années d'utilisation avant le premier enfant, par comparaison aux femmes n'ayant jamais utilisé la pilule à partir de 8 études (Pike et coll., 1981 ; Stadel et coll., 1985 ; Meirik et coll., 1986 ; Miller et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Olsson et coll., 1989) chez les femmes de moins de 45 ans.

Les résultats de White et coll. (1994) confirment cet effet des contraceptifs oraux utilisés tôt pendant la vie de reproduction et notamment dans les 5 ans suivant la ménarche (Stoll 1989, White et coll., 1994).

Une métaanalyse récente (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1996a, b) de 54 études réalisées dans 25 pays, a mis en évidence une augmentation transitoire du risque de cancer mammaire au cours de la prise d'estroprogestatifs ou dans les 10 années qui la suivent, ce risque disparaissant ultérieurement. Là encore, c'est l'exposition chez les femmes jeunes qui semble agir par la promotion ou la progression possible de lésions pré-existantes. Cette observation est importante à noter en ce qui concerne les femmes ayant un risque héréditaire de cancer, et qui présentent donc déjà une altération génétique.

L'interprétation de ces résultats est encore largement débattue (Plu-Bureau, 1995, Plu-Bureau et Le, 1997) : existe-t-il une relation causale entre l'utilisation d'une contraception orale et la survenue d'un cancer du sein ? ou bien cette association est-elle le reflet de facteurs de confusion non pris en compte dans ces analyses, par exemple une surveillance médicale plus importante se traduisant par un nombre de mammographies plus élevé chez les utilisatrices de contraception orale (Skegg, 1988) ? A cet égard, les développements les plus récents de la *Nurses' Health Study* (Colditz 1994) sont intéressants, car ils évaluent directement la mortalité en relation avec la contraception orale. Aucune élévation de la mortalité par cancer du sein n'est mise en évidence par ces auteurs même pour les longues durées d'utilisation de contraception orale.

Il semble toutefois que l'utilisation prolongée de la pilule à un jeune âge ou avant la première grossesse menée à terme soit associée à un risque significativement augmenté de cancer du sein. Ces deux périodes sont des phases particulières de susceptibilité mammaire.

Les événements reproductifs et hormonaux survenant tôt dans la vie sont considérés comme de possibles facteurs de risque à long terme de cancer du sein (Hendersson et coll., 1982, Kelsey et coll., 1993). La proportion de cellules épithéliales des canaux mammaires en replication augmente de façon considérable au moment de la puberté pour diminuer ensuite lorsque les cellules deviennent différenciées, notamment lors de la première grossesse (Calaf et coll., 1982, Russo et coll., 1980, 1982, 1987). Ainsi, la période immédiatement après la ménarche ou entre la ménarche et la première grossesse menée à terme semble être une période critique pendant laquelle des altérations génétiques pourraient intervenir au moment de la replication des cellules épithéliales mammaires (Paffenbarger et coll., 1977). Les modèles de rongeurs suggèrent une plus grande susceptibilité aux tumeurs mammaires induites par des carcinogènes chimiques dans ces périodes de prolifération cellulaire active. Il semble donc que la période avant la première grossesse menée à terme puisse être une période de susceptibilité particulière à certains effets des contraceptifs oraux.

Peu d'études ont analysé directement le risque de cancer du sein en fonction du type de pilule (WHO 1986, 1991, Stanford et Thomas, 1993, Chilvers et coll., 1994). Deux points seraient pourtant importants à clarifier : le rôle du contenu en œstrogènes des contraceptifs oraux et celui du climat hormonal, c'est-à-dire de l'équilibre œstroprogestatif (Spira et Plu-Bureau, 1993). On ne dispose que de trois études ayant analysé le risque de cancer du sein en fonction des doses d'œstrogènes contenues dans les différentes spécialités (*UK National Case-Control Study Group* 1989 ; Bernstein et coll., 1990 ; Rookus et Van Leeuwen, 1994). Dans les deux études les plus anciennes, le risque de cancer du sein est moins élevé pour les pilules les plus faiblement dosées ($< 50 \mu\text{g}$ d'éthinyl-oestradiol) comparées aux pilules plus fortement dosées en œstrogènes. Mais la différence de résultats entre ces deux catégories est soit à la limite de la signification (*UK National Case-Control Group* 1989), soit non significative (Bernstein, 1990). Ces études ne disposent que de faibles effectifs pour les longues durées d'utilisation. L'étude néerlandaise (Rookus et Van Leeuwen, 1994), plus récente, ne confirme pas ces résultats ; au contraire, le risque de cancer du sein est significativement plus élevé pour les pilules faiblement dosées en œstrogènes ($< 50 \mu\text{g}$). Des études complémentaires sont nécessaires afin de clarifier ces résultats contradictoires.

Le risque de cancer du sein en fonction du climat hormonal induit par les différents contraceptifs oraux est encore rarement étudié. Deux études (Pike et coll., 1983 ; White et coll., 1994) ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein avec l'utilisation des pilules dites « à haut potentiel progestatif ». Cependant la classification de ces auteurs est largement discutée, car

elle est fondée uniquement sur les effets endométriaux des différentes pilules et notamment le test de Swyer de valeur très contestée. Les pilules considérées comme fortement dosées en progestatif dans l'étude de Pike et coll. (1983) sont en fait, surtout fortement dosées en œstrogènes. Ces résultats reposent en outre sur de très faibles effectifs, et n'ont pas été confirmés (Stadel, 1985).

Le climat hormonal des différentes contraceptions orales peut être indirectement étudié en analysant l'effet des progestatifs utilisés seuls, largement prescrits en France, sur le risque de cancer du sein. Plu-Bureau et coll. (1994) ont réalisé une étude de cohorte analysant la relation entre l'utilisation de progestatifs et le risque de cancer du sein chez des femmes présentant une mastopathie bénigne. Cette étude ne montre aucune augmentation du risque de cancer du sein liée à l'utilisation des progestatifs. Les résultats suggèrent, au contraire, que les dérivés de la 19-nortestostérone, utilisés à dose antigonadotrope, pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein.

QUELS CONSEILS DE PRUDENCE CONCERNANT LA CONTRACEPTION ?

Nous ne connaissons pas actuellement l'effet du cumul des risques entre facteurs héréditaires et facteurs hormonaux et si ce cumul éventuel devrait conduire à éviter l'usage de la contraception œstroprogestative, contraception qui a le mérite d'être simple, efficace, et aussi protectrice vis-à-vis du cancer de l'ovaire

Le fait que le risque de cancer du sein soit augmenté chez les femmes jeunes de moins de 45 ans, si elles ont utilisé longtemps des estroprogestatifs avant l'âge de 20 ans ou avant la première grossesse menée à terme, et de façon prolongée, c'est-à-dire à un âge où le tissu mammaire semble avoir été le plus susceptible aux œstroprogestatifs, doit toutefois être pris en compte.

Il paraît difficile, sur les bases physiopathologiques actuelles, et en l'absence de données épidémiologiques suffisantes :

- soit de recommander la contraception œstroprogestative, simplement parce qu'elle diminue le risque des cancers non héréditaires de l'ovaire, alors qu'elle semble augmenter le risque du cancer du sein chez les femmes jeunes l'utilisant avant leur première grossesse menée à terme, alors que l'on ne connaît pas encore l'effet des formules œstroprogestatives les plus récentes (Rosenblatt et coll., 1992 ; Hannaford, 1995a et b) ;
- soit de la déconseiller formellement en raison du climat « œstrogénique » et de l'augmentation du risque chez les femmes jeunes, en recommandant plutôt le recours à d'autres moyens contraceptifs dépourvus d'estrogènes : — contraception mécanique, — contraception progestative antigonadotrope (du type norstéroïde 10^e-25^e jour du cycle, soit 16 jours/arrêt 12 jours/et reprise 16 jours), cette contraception pouvant en outre corriger l'hyperestrogénie relative quand elle existe.

En revanche, il convient de garder des règles de prudence non spécifiques, en évitant :

- les pilules œstroprogestatives à climat œstrogénique dominant (Gompel et Kuttann, 1983a ; Caillouette et Koehler, 1987 ; Van der Vange, 1988 ; Grimes et Hughes, 1989),
- les micropilules progestatives qui, dans 50 % des cas, écrêtent le pic de LH, et induisent anovulation ou dysovulation, kystes fonctionnels de l'ovaire, et un climat d'hyperestrogénie relative (Spellacy et coll., 1980 ; Detœuf et Kuttann, 1982 ; Gompel et coll., 1983b ; Tayob et coll., 1985),
- la contraception progestative retard (acétate de medroxyprogestérone IM/3mois) dont l'effet antigonadotrope s'estompe avec le temps, et qui peut être responsable d'hyperestrogénie relative dans les dernières semaines d'activité escomptée.

Si l'on a recours au stérilet (classiquement utilisé, de préférence après que les grossesses aient eu lieu, étant donné le risque infectieux), il importe de s'assurer qu'il n'induit pas des troubles du cycle et de l'ovulation.

Dans tous les cas, il faut être vigilant devant des signes d'hyperestrogénie relative, telle une mastodynie (Plu-Bureau et coll., 1992).

Enfin, il faut certainement initier de nouvelles études sur le risque de cancer du sein sans et avec traitement œstroprogestatif dans les familles présentant les mutations BRCA1 ou BRCA2.

Traitement de la ménopause et risque de cancer du sein

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les cancers héréditaires du sein concernent surtout les femmes jeunes, mais ils peuvent aussi survenir plus tardivement. Est-il possible, chez ces patientes à risque, d'envisager un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause ?

Actuellement, il n'existe pas d'étude sur l'effet du THS chez les patientes présentant des mutations de BRCA1 ou BRCA2 (nombre limité des patientes identifiées, recul insuffisant). Seules sont disponibles et peuvent être analysées :

- les études épidémiologiques sur le cancer du sein en général, et plus particulièrement chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein,
- les études expérimentales et physiopathologiques de carcinogenèse mammaire.

En ce qui concerne le traitement de la ménopause, deux points se dégagent des études de cohorte et de méta-analyses, analysant l'association THS et cancer du sein :

- une augmentation du risque de cancer du sein associée aux longues durées d'utilisation (> 12 ans) et,

- une augmentation du risque pour certains groupes considérés « à risque » (femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein, femmes porteuses d’une mastopathie bénigne).

Ces résultats sont établis à partir d’études anglo-saxonnes étudiant principalement les traitements œstrogéniques seuls.

Le tableau 18-I présente une synthèse des principales études cas-témoins dont les résultats sont significatifs. Le tableau 18-II résume les caractéristiques générales de plusieurs études de cohorte : ces études confortent l’hypothèse d’une légère augmentation du risque de survenue d’un cancer du sein liée à une longue durée d’utilisation d’œstrogènes.

Tableau 18-I Caractéristiques générales des études cas-témoins (Plu-Bureau, 1993)

Auteurs	Année	Pays	Cas (nombre)	Témoins (nombre)	Age (ans)	RR (IC 95 %)	Population
Jick	1980	USA	97	139	45-64	3,4 (2,1-5,6)	ménopause naturelle utilisatrice actuelle
Ross	1980	USA	138	276	50-74	1,9 (1,0-3,3) 2,5 (1,2-5,6)	toutes les femmes haute dose d'œstrogènes
Hoover	1981	USA	345	611	57,3 (m)	1,4 (1,0-2,0) 1,8/	conjugués équins Haute dose tendance +
Hulka	1982	USA	199	451 (H) 852 (P)	63,2 (m) 65,2 (m)	1,7 (1,0-2,7) 1,8 (1,2-2,7)	œstrogènes injectables
Hiatt	1984	USA	119	119	37-56	2,1 (1,2-3,6)	haute dose
Brinton	1986	USA	1 960	2 258	35-74	1,5 (0,9-2,3) 3,0 (1,6-5,5)	durée longue mastopathie bénigne
La Vecchia	1986	Italie	649	875	< 75	1,8 (1,3-2,7)	toutes les femmes
Wingo	1987	USA	942	1 117	25-54	1,3 (0,9-1,9) 2,0 (1,2-3,2)	ovariectomie bilatérale 50-54 ans
Ewertz	1988	DK	491	449	< 70	2,3 (1,3-4,1)	durée > 12 ans
Kaufman	1991	USA	1 686	2 077	40-69	0,9 (0,4-2,1)	durée > 15 ans
Palmer	1991	Canada	60	1 214	< 70	1,5 (0,6-3,8)	durée > 15 ans
Yang	1992	Canada	452	481	< 75 ans	1,6 (1,1-2,5)	durée > 10 ans
Stanford	1995	USA	526	480	50-64	0,9 (0,6-1,1)	œstrogènes seuls

m : moyenne ; IC 95 % : intervalle de confiance ; RR : risque relatif estimé en terme de relation entre l'utilisation d'un traitement substitutif et la survenue d'un cancer du sein. Le risque relatif calculé correspond à l'estimation du rapport de la fréquence de cancer du sein chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif sur la fréquence de cancer du sein chez les non utilisatrices de traitement ; H : témoins hospitaliers ; P : témoins de population.

Le tableau 18-III présente les résultats de 5 méta-analyses. Il souligne l’absence d’augmentation de risque pour l’utilisation d’œstrogènes si l’on ne tient pas compte de la durée de prise. Les 3 méta-analyses les plus récentes observent une augmentation de risque pour les très longues durées d’utilisation (> 10 ans).

Par ailleurs, 2 autres éléments se dégagent de ces résultats : une augmentation du risque lorsque la dose quotidienne d’œstrogène reçue est élevée, ou lorsque l’âge augmente (Brinton et Schairer, 1993).

Tableau 18-II Caractéristiques générales des études de cohorte sur la relation entre THS et cancer du sein (Plu-Bureau, 1993)

Auteurs	Année	Pays	Nb de femmes ou PA	Cas (nombre)	Age (ans)	RR (IC 95 %)	Durée suivi (années)
Hoover	1976	USA	1 891	49	45-54	1,3 (1,0-1,7)	12
Bland	1980	USA	206 THS+	7			11
			199 THS-	18	37-84	NS	
Gambrell	1983	USA	48 669 PA	69	31-92	141/100 000 TRT+ 342/100 000 TRT-	7
Hunt	1987	UK	3 198	50	45-54	1,6 (1,2-2,1)	5
Bergkvist	1989	SUÈDE	23 244	253	> 35	1,1 (1,0-1,3)	6
Mills	1989	USA	11 468	215	55 (m)	1,7 (1,1-2,6) a	6
Colditz	1995	USA	69 586	1 935	30-55	1,4 (1,2-1,7) a	16

m : moyenne ; PA : personne année ; THS+ : utilisatrice d'un traitement ; THS- : non utilisatrice d'un traitement ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RR : risque relatif calculé par le rapport de la fréquence de cancer du sein chez les utilisatrices de THS sur la fréquence de cancer du sein chez les non-utilisatrices de THS ; NS : non significatif ; S : significatif ($p < 0,05$) ; a : uniquement chez les femmes en cours de traitement.

Tableau 18-III Synthèse des résultats de 5 méta-analyses sur la relation à risque entre THS et cancer du sein

Auteurs	Année	RR (IC 95 %) Utilisation d'œstrogènes	RR (IC 95 %) Effet de la durée d'utilisation	Antécédents familiaux de cancer du sein	Mastopathie bénigne
Armstrong	1988	1,0 (1,0-1,1)	Pas d'effet durée	1,3 (0,8-1,9)	—
Dupont	1991	1,1 (1,0-1,2)	—	—	1,2 (0,9-1,5)
Steinberg	1991	1,0	1,3 (1,2-1,6) durée > 15 ans	3,4 (2,0-6,0)	1,7 (1,2-2,3)
Sillero-Arenas	1992	1,1 (1,0-1,1)	1,2 (1,1-1,4) durée > 12 ans	—	—
Colditz	1993	1,0 (0,9-1,1)	1,2 (1,1-1,4) durée ≥ 10 ans 1,5 (1,0-2,3) durée ≥ 20 ans	1,1 (0,7-1,6)	1,1 (0,9-1,4)

Certains groupes à risque ont été plus particulièrement analysés :

- Le groupe le plus important à considérer est constitué par les femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein. Sur les 3 méta-analyses ayant étudié ce facteur, une seule, celle de Steinberg et coll. (1991) trouve une augmentation du risque significative : RR 3,4 (2,0-6,0 ; I.C.95 %) (Tableau 18-III) par rapport aux femmes non traitées.
- Les femmes porteuses de mastopathies bénignes, facteur de risque classique de cancer du sein, ont été observées dans l'étude longitudinale de Dupont et Page en 1989. Ces auteurs ont montré que le risque relatif de cancer du sein variait en fonction du type histologique de la mastopathie et qu'il atteignait 11 en cas d'hyperplasie atypique associée à une histoire familiale de cancer du

sein. Sur ces mêmes données, ces auteurs ont montré que la prise d’œstrogènes conjugués à la dose de 0,625 mg ne provoquait pas d’accroissement supplémentaire du risque de cancer du sein. Pour ces auteurs, ce type d’œstrogénothérapie n’est pas contre-indiqué chez les femmes ayant un antécédent de pathologie mammaire bénigne. Par contre, Steinberg et coll. (1991), regroupant les données de la littérature, constatent un risque significativement augmenté pour ce groupe de femmes : RR 1,7 (1,2-2,3 ; I.C. 95 %) (Tableau 18-III et 18-IV). Deux autres méta-analyses ne confirment pas ce résultat (Tableau 18-III).

Tableau 18-IV Effet du traitement substitutif œstrogénique sur le risque relatif de cancer du sein (stratifié par facteurs de risque) (Steinberg et coll., 1991)

Type de stratification		RR (95 % interv. confiance)	p*	Références
Antécédents familiaux de cancer du sein	oui	3,4 (2,0-6,0)	0,003	Wallach 1959 Kaufman 1984 Nomura 1986 Brinton 1986 La Vecchia 1986
	non	1,5 (1,2-1,7)		id.
Nombre d'enfants	0	1,5 (1,1-2,1)	0,40	Wallach 1959 Kaufman 1984 Nomura 1986 Jick 1980 Hiatt 1984 La Vecchia 1986
	≥ 1	1,3 (1,0-1,7)		Kaufman 1984 Nomura 1986 Brinton 1986 La Vecchia 1986
Antécédents de mastopathie bénigne	oui	1,7 (1,2-2,3)	0,50	Wallach 1959 Kaufman 1984 Nomura 1986 Ross 1980 Wingo 1987
	non	1,4 (1,2-1,7)		id.
Age à la 1 ^{re} grossesse à terme (ans)	< 20	1,1 (0,6-2,0)	0,38	Kaufman 1984 Nomura 1986 Wingo 1987
	20-30	1,1 (0,9-1,5)		Kaufman 1984 Nomura 1986 Wingo 1987 La Vecchia 1986
	> 30	1,7 (1,0-3,0)		Kaufman 1984 Wingo 1987 La Vecchia 1986

* p d'hétérogénéité entre les sous-groupes.

Les résultats indiqués ci-dessus concernent exclusivement les thérapeutiques œstrogéniques seules (le plus souvent les œstrogènes conjugués équinés *per os*), la majorité des études ayant été réalisée aux Etats-Unis où la fréquence d'utilisation du traitement hormonal substitutif est plus élevée : 28 % aux Etats-Unis, 10 % en France.

Les données épidémiologiques concernant les traitements de la ménopause associant estrogène et progestatif — le plus utilisé en France — et le risque de cancer du sein demeurent limitées, et nécessitent beaucoup de prudence dans leur interprétation en raison de problèmes méthodologiques (Tableau 18-V).

Tableau 18-V Synthèse des études analysant la relation entre cancer du sein et utilisation d'un traitement hormonal substitutif combiné œstroprogestatif

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude (durée du suivi)	Nb. de femmes (nb. de cancer)	RR (IC 95 %)
Gambrell	1983	USA	Cohorte (6 ans)	48 669 PA {69}	0,3 (0,1-0,8)
Ewertz	1988	DK	Cas-témoins	834/786	1,36 (0,98-1,87)
Bergkvist	1989	Suède	Cohorte (5,7 ans en moyenne)	23 244 {253}	0,5 (0,2-1,8) durée < 6 mois 0,7 (0,3-1,3) durée 7-36 mois 0,9 (0,3-2,6) durée 37-72 mois 4,4 (0,9-22,4) durée > 72 mois
Kaufman	1991	USA	Cas-témoins	1 686/2 077	1,7 (0,9-3,6)
Palmer	1991	Canada	Cas-témoins	607-1 214	0,6 (0,2-1,9)
Nachtigall	1992	USA	Essai randomisé/suivi (22 ans)	168 {6}	pas de cancer du sein chez femmes traitées
Yang	1992	Canada	Cas-témoins	452/451	1,2 (0,6-2,2)
Colditz	1995	USA	Cohorte (16 ans)	28 946 PA {111}	1,41 (1,15-1,74) femmes en cours d'utilisation de traite- ment
Stanford	1995	USA	Cas-témoins	526-480	0,9 (0,7-1,3) 0,4 (0,2-1,0) si durée d'utilisa- tion $\geq$ 8 ans
Newcomb	1995	USA	Cas témoins	2 345/2 731	1,01 (0,78-1,31)

P.A. : personnes années.

Deux études ont rapporté une incidence moindre de cancer du sein chez les patientes ayant toujours utilisé des progestatifs associés aux œstrogènes que chez les femmes n'ayant pas reçu de traitement (Gambrell, 1983, Nachtigall et coll., 1992). Cependant l'interprétation de ces deux études doit être prudente en raison de problèmes méthodologiques sérieux et du nombre limité de patientes étudiées.

Cinq études cas-témoins ont montré l'absence d'association entre l'utilisation de THS combiné et le risque de cancer du sein (Ewertz, 1988 ; Kaufman et

coll., 1991 ; Palmer et coll., 1991 ; Yang et coll., 1992 ; Stanford et coll., 1995). Mais, sauf dans l'étude Stanford et coll. (1995), aucune précision n'est donnée sur les traitements antérieurs par les œstrogènes seuls.

Six études de cohorte ont été récemment publiées. Trois ne trouvent pas d'augmentation du risque (Hunt et coll., 1987 ; Rish et How, 1994 ; Schairer et coll., 1994). Colditz et coll. (1995) à partir de la *Nurses' Health Study* trouvent un risque relatif de 1,4 avec les associations estroprogestatives et 1,3 avec les œstrogènes seuls chez les femmes en cours de traitement. Mais la plupart des femmes sous traitement combiné avaient utilisé des œstrogènes seuls dans le passé, tandis que l'augmentation du risque calculé par Bergkvist et coll. (1989) n'est observé qu'après 6 ans d'utilisation et n'est pas significative.

Enfin, les 3 études les plus récentes sont discordantes entre : Colditz et coll. (1995) qui ne trouvent pas de protection assurée par l'association œstroprogestative par rapport aux œstrogènes seuls, Risch et coll. (1994) qui n'observent pas d'augmentation du risque avec les estroprogestatifs (RR 1,2 ; N.S.) et Stanford et coll. (1995) pour qui le risque de cancer du sein est 2 fois moindre chez les femmes recevant l'association (RR : 0,4) que celles recevant les œstrogènes seuls (RR : 0,9) après 8 ans de traitement.

Il convient de souligner les 3 défauts principaux de l'ensemble de ces études concernant les traitements associant œstrogènes et progestatifs :

- Ces études ont été réalisées en majorité aux Etats-Unis où l'habitude d'associer des progestatifs aux œstrogènes dans le THS est récente ; les durées réelles de traitements combinés sont donc courtes.
- Les patientes recevant ces associations ont, dans un grand nombre de cas, reçu auparavant des œstrogènes seuls.
- Les raisons pour lesquelles les progestatifs ont été associés ne sont jamais précisées (histoire de mastopathie bénigne ? manifestations d'hyperestrogénie ?) soulevant le doute quant à la comparabilité des groupes (Grimes, 1992).

Il n'y a donc pas de réponse à attendre actuellement des études épidémiologiques concernant le risque hormonal avec les associations estro-progestatives. Les partisans de l'association estrogène + progestogène s'appuient sur des données expérimentales, physiopathologiques et thérapeutiques :

- données expérimentales de carcinogénèse chez l'animal en faveur d'un effet promoteur de l'estradiol et protecteur de la progestérone (Revue dans Mauvais-Jarvis et coll., 1987),
- des études in vitro et in vivo d'hormonodépendance des cellules normales et cancéreuses en faveur d'un effet mitogène de l'estradiol, freiné par la progestérone et ses dérivés, qui en revanche favorisent la différenciation cellulaire (Vogel et coll., 1981 ; Vignon et coll., 1983 ; Horwitz et coll., 1985a et b ; Gompel et coll., 1986 ; Longman et Buehring, 1987 ; Potten et coll., 1988 ; Barrat et coll., 1990 ; Kuttann et coll., 1994 ; Chang et coll., 1995 ; Laidlaw et coll., 1995),

- terrain hormonal d'insuffisance lutéale pour les mastopathies bénignes à court terme (Sitruk-Ware et coll., 1977, 1979 ; Brinton et coll., 1981 ; Kuttenn et coll., 1983 ; Vorherr et coll., 1986), et pour le cancer à plus long terme (Mac Mahon et coll., 1973 ; Vorherr et Meker, 1978 ; Mauvais-Jarvis et coll., 1979 ; Cowan et coll., 1981 ; Kelsey et Berkowitz, 1988), et enfin
- l'effet bénéfique des progestatifs sur le symptôme de mastodynie et les mastopathies bénignes (Greenblatt, 1967, *Royal College of General Practitioners*, 1977 ; Vorherr et coll., 1986 ; Plu-Bureau et coll., 1992 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994), et même sur le risque de cancer du sein chez des femmes atteintes de mastopathies bénignes pour Plu-Bureau et coll. (1994),
- l'effet freinateur observé dans l'évolution de certains cancers du sein, qui fait des progestatifs un traitement adjuvant largement utilisé (Horwitz et coll., 1985b ; Lundgren, 1992).

Certains auteurs plaident pour la possibilité de traitement hormonal substitutif de la ménopause quelle que soit l'existence d'autres facteurs de risque, en raison d'un meilleur pronostic des cancers survenus sous de tels traitements. En fait, il n'existe pas actuellement de consensus. Dans certaines études, le pronostic est meilleur pour les cancers apparus chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées (Hunt et coll., 1987 ; Criqui et coll., 1988 ; Bergkvist et coll., 1989 ; Strickland et coll., 1992 ; Bonnier et coll., 1995 ; Magnusson et coll., 1996 ; Willis et coll., 1996 ; DiSaia, 1996), tandis qu'une étude montre un excès de mortalité sous THS (Colditz et coll., 1995). Il n'est pas possible actuellement de savoir si le meilleur pronostic rapporté par certaines de ces études est dû à une meilleure surveillance des femmes traitées permettant un diagnostic plus précoce du cancer, ou à une caractéristique biologique des cancers apparus sous THS (Schairer, 1994).

QUELS CONSEILS DONNER CONCERNANT LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

Il est actuellement impossible de préciser l'effet cumulé des facteurs génétiques et hormonaux chez les femmes présentant un risque probable ou certain de cancer héréditaire du sein. Aussi est-il important de prendre en compte les bénéfices du traitement œstrogénique de la ménopause en terme de qualité de vie, de protection de la minéralisation osseuse et probablement aussi en termes de protection cardiovasculaire pour chaque patiente individuellement (Ernster et coll., 1988 ; Henderson et coll., 1988b ; Lufkin, 1988 ; Hulka, 1990 ; Stampfer et coll., 1991 ; Henderson et coll., 1991 ; Goldman et Tosteson, 1991 ; Grady et coll., 1992 ; Daly et coll., 1992 ; *American College of Physicians*, 1992 ; *PEPI Trial*, 1995).

En l'absence actuelle de mise en évidence du rapport bénéfice/risque chez les femmes présentant un risque de cancer héréditaire, il n'est pas possible de déconseiller aux femmes qui le souhaitent d'avoir accès à un traitement

substitutif, même si l'attitude la plus fréquente des médecins est de ne pas prescrire de THS chez les patientes présentant des facteurs de risque de cancer du sein, quels qu'ils soient.

En cas de décision de traitement, parce que la patiente le souhaite et que les bénéfices attendus le justifient, il conviendra d'être extrêmement vigilants. Il faut donc conseiller :

- d'utiliser de petites doses d'œstrogènes
 - il faut éviter tout surdosage en œstrogènes, en choisissant de rester, s'il s'agit de l'estradiol naturel, à des taux circulants entre 60 et 80 pg/ml, considérés comme suffisants pour la plupart des effets-cibles, et notamment osseux,
 - il est préférable de prescrire un traitement séquentiel discontinu, plus facile à contrôler,
 - il convient d'être extrêmement attentif aux signes d'hyperestrogénie : cliniques (mastodynie, ménorragies, oedème, prise de poids), biologiques (taux hauts d'estradiol plasmatique) et histologiques (constitution d'une hyperplasie endométriale) ;
 - enfin, il faut rappeler que, même si une polémique est née à partir d'articles très critiqués sur le plan méthodologique (Ferguson et Anderson 1981 ; Pike et coll., 1983 ; Bergkvist et coll., 1989), l'association de progestérone (ou ses dérivés) au traitement œstrogénique reste, pour la majorité des auteurs plus physiologique et plus adaptée au contrôle souhaité de l'action œstrogénique.
- une surveillance attentive et régulière
 - clinique semestrielle (examen des seins + examen gynécologique)
 - mammographique annuelle (Laya et coll., 1996).
- de suivre la population des patientes présentant un risque héréditaire de cancer du sein pour pouvoir, quelle que soit la solution retenue (abstention ou THS, quel qu'il soit), évaluer l'effet à long terme du traitement par des études de cohorte entrepris dans des centres spécialisés.

Moyens de prévention hormonale du cancer du sein

A côté des facteurs génétiques, les facteurs hormonaux sont les plus souvent cités comme facteurs de risque de cancer du sein, et parmi eux, plus particulièrement l'hyperœstrogénie relative (cf. « Vie reproductive et cancer du sein » p. 310) (Mac Mahon et coll., 1973 ; Sherman et Korenman, 1974 ; Vorherr et Messer, 1978 ; Korenman, 1980 ; Cowan et coll., 1981 ; Kelsey et Berkowitz, 1988 ; Kuttann et coll., 1990 ; Russo, 1993). L'estradiol, qui a une action mitogène sur les cellules mammaires, pourrait jouer un rôle de « promoteur » dans la carcinogenèse mammaire.

Nous avons vu que, d'après le modèle de Moolgavkar et coll. (1980), la cellule est d'autant plus vulnérable aux facteurs « initiateurs » de carcinogenèse qu'elle est en division. Les facteurs accélérant la multiplication cellulaire

accentuent cette vulnérabilité, tandis que les agents freinant la multiplication cellulaire et favorisant la différenciation devraient pouvoir être protecteurs.

La plupart des stratégies d'hormonoprévention qui ont été évoquées pour le cancer du sein en général, et donc à majorité sporadique, ont pour principal objectif de soustraire la cellule mammaire à l'action mitogène de l'estradiol (Henderson, 1988a ; Lerner et Jordan, 1990 ; Stoll, 1991a et b ; Mauvais-Jarvis et Gompel, 1989).

Différents moyens de prévention hormonale du cancer du sein ont été proposés :

- la castration,
- les analogues de la LHRH,
- les anti-œstrogènes = le tamoxifène,
- les autres anti-œstrogènes,
- les progestatifs.

La castration

La castration par ovariectomie bilatérale ou irradiation ovarienne a été évoquée dans le cadre de la prévention chez les femmes à haut risque de cancer du sein en raison de 2 types d'observation :

- Le ralentissement de la progression tumorale obtenu dans les cancers du sein de la femme jeune par la suppression chirurgicale ou radiothérapique des sécrétions ovariennes (Beatson, 1986 ; Nissen-Meyer 1991).
- La diminution du risque de cancer du sein chez les femmes ovariectomisées à 45 ans (RR = 0,5) par rapport aux femmes ménopausées à 50 ans, et l'augmentation du risque chez les femmes ayant une ménopause tardive (RR = 2 à 55 ans ou plus) ; la diminution encore plus importante du risque chez les femmes ovariectomisées à 35 ans (RR = 0,3) (Mac Mahon et Feinlieb, 1960 ; Hirayama et Wynder, 1962 ; Mac Mahon et coll., 1973 ; Kelsey et Berkowitz, 1988 ; Irwin et coll., 1988).

Il est certain, toutefois, que la castration, si elle est acceptable chez des patientes atteintes d'une lésion ovarienne ou d'un cancer mammaire évolué, ne peut raisonnablement être proposée à des femmes encore indemnes de pathologie mammaire, dans le seul cadre de la prévention.

Analogues de la LHRH

Les agonistes de la LHRH exercent un effet de régulation négative sur les récepteurs de la LHRH et une désensibilisation avec suppression de la sécrétion des gonadotrophines, et donc de la fonction gonadique. Ils réalisent donc une castration chimique, profonde mais potentiellement réversible (Conn et Crowley, 1991 ; Schaison, 1997), et à ce titre sont utilisés dans le traitement adjuvant du cancer de la prostate, et, par certains, dans le traitement du cancer du sein de la femme non ménopausée.

Les effets de la privation œstrogénique sont intenses : bouffées de chaleur, asthénie, céphalées, perte de trophicité cutanéomuqueuse, et déminéralisation osseuse rapide. Là encore, si les effets de la castration peuvent être tolérés dans le cadre d'un traitement adjuvant de cancer du sein, ils ne sont pas acceptables dans un objectif de prévention, chez des femmes simplement considérées « à haut risque ».

Spicer et coll. (1992, 1993), Henderson et coll. (1993) ont donc suggéré d'associer aux analogues de la LHRH un traitement comportant de petites doses d'œstradiol en continu, censées éviter les effets de la « castration », et un progestatif administré de façon séquentielle espacée : tous les 4 mois. Ce traitement est proposé chez des femmes jeunes (25-40 ans) présentant soit des antécédents familiaux, soit des lésions mammaires considérées comme précancéreuses (hyperplasie avec atypies) (Spicer et coll., 1994).

Pour ces auteurs, la suppression, d'une part, des ovulations, d'autre part, de la sécrétion des hormones stéroïdes ovariennes, devrait permettre de diminuer le risque du cancer du sein de 1/3 en 5 ans, et 1/2 en 10 ans en même temps que le risque de cancer de l'ovaire de 2/3, et celui du cancer de l'endomètre de 1/6^e.

Il faut noter le caractère arbitraire de l'option estroprogestative choisie, la lourdeur d'un tel traitement qui, pour être efficace, devrait être débuté tôt dans la vie génitale et poursuivi longtemps, et enfin son coût non négligeable.

Tamoxifène et prévention du cancer du sein

EFFETS ANTICESTROGÈNES DU TAMOXIFÈNE

C'est en raison de son effet inhibiteur de l'action de l'œstradiol au niveau mammaire que l'utilisation d'un antioestrogène, le tamoxifène, a été proposée dans la prévention du cancer du sein (Cuzik et coll., 1986 ; Powles et coll., 1989 ; Fentiman et coll., 1989 ; Fentiman, 1990 ; Jordan et coll., 1991 ; Stoll, 1991 b ; Love, 1995 ; Namer, 1995).

Le tamoxifène est couramment utilisé en complément des autres traitements du cancer du sein (chirurgie, cobaltothérapie, chimiothérapie) en raison de son effet cytostatique, c'est-à-dire de ralentissement de la multiplication des cellules œstrogénodépendantes (Lippman et coll., 1976 ; McGuire et Horwitz, 1979 ; Osborne et coll., 1983 ; Briand et Lykkesfeld ; 1984). Il entraîne une diminution du taux des récives de 25 à 30 % et un allongement de la survie à 5 ans. Il a en outre été constaté que l'apparition d'un second cancer du sein, dans le sein controlatéral, était moins fréquente ou plus tardive chez les femmes recevant du tamoxifène (Fornander et coll., 1989 ; Nayfield et coll., 1991 ; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* 1992) bien que le bénéfice soit moins net chez les femmes ménopausées et qu'un doute existe actuellement sur la persistance du bénéfice après 5 ans d'utilisation (Marshall, 1995 ; Houghton, 1993).

Cet effet cytostatique, constaté sur les cellules mammaires cancéreuses, l'est aussi sur les cellules mammaires normales (Malet et coll., 1988), ce qui rend son utilisation a priori intéressante dans le cadre d'une politique de prévention primaire du cancer du sein.

AUTRES MÉCANISMES D'ACTION DU TAMOXIFÈNE

Un large essai multicentrique a été lancé en Angleterre et aux États-Unis en 1992 (NSABP 1991), et plus tard en Italie. L'essai américain randomisé devait inclure 16 000 femmes présentant plusieurs des facteurs de risque connus, et recevant soit du tamoxifène (20 mg en continu), soit un placebo pendant 5 ans, avec un suivi prolongé. Cet essai a été interrompu aux États-Unis en 1994 et ultérieurement repris. La participation à ce type d'essai a été refusée dans la moitié des centres en Angleterre, et limitée aux femmes hystérectomisées en Italie.

L'utilisation d'un tel traitement chez des femmes « saines » pendant des années, mérite en effet d'être évaluée et les effets secondaires, connus ou possibles, pris en compte (Sasco, 1991 ; Williams, 1992 ; Fugh-Berman et Epstein, 1992a et b ; Touraine et Mauvais-Jarvis, 1992 ; Davidson, 1992 ; Touraine et Kuttann, 1993).

EFFETS PARADOXAUX DU TAMOXIFÈNE

Il convient de rappeler que l'action du tamoxifène n'est pas univoque et qu'il exerce, en fait, trois types d'effets :

- un effet antioestrogénique au niveau mammaire, pour lequel il est utilisé, qui permet de ralentir la multiplication cellulaire mammaire (Malet et coll., 1988 ; Jordan et Murphy, 1990) ;
- un effet antioestrogénique au niveau de l'hypothalamus bloquant le rétro-contrôle œstrogénique, entraînant chez les femmes non ménopausées une stimulation hypophysaire, l'apparition de kystes de l'ovaire (Sushan et coll., 1996 ; Cohen et coll., 1996) et une hypersécrétion des hormones ovariennes avec des taux d'estrogènes circulants pouvant atteindre 20 fois les valeurs normales (Sherman et coll., 1979 ; Ravdin et coll., 1988). Cet effet est bien sûr inopportun lorsque l'on recherche un effet antioestrogénique au niveau du sein : il ne sert en effet à rien de bloquer les récepteurs avec un antioestrogène si cet effet est contrebalancé par des taux excessifs d'estradiol circulant (Ino et coll., 1991). Il n'est donc pas judicieux d'administrer le tamoxifène chez les femmes jeunes, non ménopausées, autrement qu'en association avec un traitement antigonadotrope ;
- enfin, comme pour d'autres antihormones, le tamoxifène peut avoir en plus de ses effets antagonistes, des effets agonistes partiels, par activation du récepteur œstrogénique. Ces effets dépendent des tissus concernés. Ils peuvent être

intempestifs s'il s'agit de l'endomètre avec un risque d'hyperplasie endométriale (Dix et Jordan, 1980 ; Gottardis et coll., 1988 ; Hardell, 1988a et b ; Anzai et coll., 1989 ; Lahti et coll., 1993 ; Sasco et coll., 1995 ; Touraine et coll., 1995), ou bénéfiques s'il s'agit de la stimulation du récepteur de la progestérone au niveau mammaire (Horwitz et coll., 1978 ; Eckert et coll., 1982).

EFFETS BÉNÉFIQUES ATTENDUS DU TAMOXIFÈNE

Des effets bénéfiques de type œstrogénique du tamoxifène, concernant notamment la minéralisation osseuse (Fentiman et coll., 1988) et la protection cardiovasculaire, ont été mis en avant par les partisans d'essais de prévention. Ces effets, qui seraient bienvenus s'ils étaient réels, demandent à être confirmés :

- Alors que le tamoxifène a un effet freinateur sur la déminéralisation osseuse du rat, rien de tel n'a pu être démontré jusqu'à présent chez la femme. La plupart des études se limitent à montrer que la perte osseuse n'est pas significativement différente chez les femmes ménopausées, qu'elles soient traitées par tamoxifène ou non traitées (Fugh-Berman et Epstein 1992b). Certaines études ont semblé montrer une stabilisation au niveau de l'os trabéculaire (rachidien) mais non de l'os cortical qui prédomine au niveau du fémur, l'un des sites des fractures les plus graves.
- Sur le plan cardiovasculaire, l'estradiol a un effet protecteur. Il a donc été espéré que le tamoxifène pourrait, dans ce domaine, avoir un effet de type agoniste et reproduire cet effet bénéfique. Cet effet n'est pour l'instant pas confirmé : en ce qui concerne les paramètres lipidiques, le tamoxifène ne reproduit pas un profil œstrogénique. Certes, le taux de cholestérol total diminue le plus souvent (Love et coll., 1990), mais les modifications du HDL-cholestérol sont très variables selon les études : il peut diminuer, se maintenir ou augmenter, tandis que les triglycérides augmentent ; il ne s'agit donc pas d'un profil « protecteur ».

En Ecosse, Mc Donald et Stewart (1991) et Mc Donald et coll. (1995) ont rapporté une diminution des accidents ischémiques myocardiques chez les patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein. Toutefois, cette observation n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs (Rutqvist et coll., 1995). A l'inverse, le risque thromboembolique est augmenté chez les patientes recevant du tamoxifène par rapport à celles sans hormonothérapie adjuvante (Saphner et coll., 1991 ; Love, 1993 ; Mc Donald et coll., 1995). Des modifications des facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité expliquent partiellement ces thromboses veineuses et artérielles.

EFFETS CANCÉROGÈNES DU TAMOXIFÈNE

- Outre ces effets sur les paramètres lipidiques et de la coagulation, le tamoxifène mérite une attention spéciale, car il a clairement un effet œstrogénique

au niveau utérin. Une hyperplasie de l'endomètre a été fréquemment observée (Sasco et coll., 1995) et le risque relatif de cancer de l'endomètre est dans certaines études multiplié par 5 (Fornander et coll., 1989 ; Fisher et coll., 1994). En fait, plus qu'une hyperplasie de l'endomètre, il s'agit d'une « atrophie glandulo-kystique » avec muqueuse amincie, mais oedème et hyperplasie du stroma, dilatation des glandes, et hyperplasie myométriale, qui évoque un effet agoniste œstrogénique partiel du tamoxifène sur les composantes tissulaires stromales et musculaires (Touraine et coll., 1995). On ne sait pas encore si l'augmentation des cancers endométriaux (Magriples et coll., 1993 ; Van Leeuwen et coll., 1994) est due aux conséquences tissulaires de l'effet œstrogénique du tamoxifène, ou s'il s'agit d'un effet *génotoxique*, le tamoxifène induisant la formation de composés d'addition sur l'ADN des tissus concernés, « adduits » dont la signification pathogène est en cours d'évaluation (Pathak et Bodell, 1994). Le pronostic souvent favorable du cancer endométrial rend peut-être ce risque acceptable chez des femmes traitées pour cancer du sein et dûment surveillées, dans la mesure où le tamoxifène a fait la preuve de son efficacité face au risque de récurrence ; il ne l'est plus chez des femmes saines dans le cadre d'un essai de prévention. Dans tous les cas, une surveillance par hystéroscopie s'impose chez les femmes traitées par tamoxifène, tandis que l'association avec un traitement progestatif séquentiel a été proposée pour contrôler l'hyperplasie endométriale.

- Les effets du tamoxifène au niveau du foie sont parmi les plus préoccupants. Le tamoxifène est responsable de tumeurs hépatiques chez le rat dans 11 à 71 % des cas selon les doses (Nayfield et coll., 1991). Récemment, la mise en évidence chez l'animal d'« adduits » (Hard et coll., 1993) semble indiquer qu'il existe un rôle potentiel carcinogène du tamoxifène au niveau hépatique (Han et Liehr, 1992). Chez la femme, les périodes de traitement par le tamoxifène ont rarement atteint 5 ans dans les premières études et il n'a pas été recherché si les atteintes hépatiques observées étaient primitives (effet du tamoxifène) ou secondaires (métastases du cancer du sein). Cependant, les observations cliniques les plus récentes de malades traitées plus de 5 ans mettent en évidence un risque cancérogène du tamoxifène au niveau du foie. Elles montrent aussi une augmentation de l'incidence d'autres cancers, en particulier des carcinomes digestifs (pancréas, intestin) chez des femmes traitées pendant plus de 5 ans par de fortes doses de tamoxifène (Rutqvist et coll., 1995). Le *Committee on Safety of Medicines* a rapporté en Angleterre plusieurs cas de défaillance hépatique fatale, et diverses complications hépato-biliaires (Ching et coll., 1992). Des cas identiques ont été rapportés à la « Food and Drug Administration ». C'est devant ces constatations que le *Medical Research Council* en Angleterre a émis les plus sérieuses réserves et souhaité ne pas participer à l'essai de prévention.

- Une association possible entre l'utilisation thérapeutique du tamoxifène et la survenue d'autres cancers a aussi été rapportée. Rutqvist et coll. (1995) ont signalé une augmentation du risque de tumeurs gastro-intestinales dans une

étude suédoise. Ils retrouvent le même effet dans d'autres essais sur des populations scandinaves et évaluent à 2-3 fois l'augmentation du risque de ces cancers après traitement par le tamoxifène.

En outre, des effets au niveau oculaire ont été signalés par Longstaff et coll. (1989).

SITUATION ACTUELLE DES ESSAIS UTILISANT LE TAMOXIFÈNE EN HORMONOPRÉVENTION DU CANCER DU SEIN

Aux Etats-Unis, l'essai commencé en avril 1992, et qui devait inclure 16 000 femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque (antécédents familiaux, nulliparité, âge tardif du premier enfant, histoire de plusieurs biopsies mammaires, lésion montrant une hyperplasie avec des atypies, cancer lobulaire in situ) a été interrompu en 1994 alors que 11 000 femmes avaient été incluses. Cette interruption était due à l'observation d'un risque accru de cancer de l'endomètre, du doute concernant l'effet carcinogène hépatique chez l'humain, et de la nécessité d'une meilleure évaluation du risque thromboembolique (Marshall, 1994, 1995a et b, Curtis et coll., 1996). Cet essai a été repris depuis avec une modification de la lettre d'information aux patientes concernant notamment la nécessité d'une surveillance endométriale.

Il apparaît donc que ces effets secondaires, peut-être acceptables chez des femmes atteintes de cancer du sein et chez qui se pose un problème de survie, méritent d'être mûrement analysés et pesés lorsqu'il s'agit de soumettre des femmes non malades pendant plusieurs années à un tel traitement, d'autant que l'ensemble des effets à long terme n'a pas été totalement évalué (Sasco, 1991 ; Fugh-Berman et Epstein, 1992a et b ; Touraine et Mauvais-Jarvis, 1992 ; Davidson, 1992 ; Williams, 1992 ; Kuttenn, Saez et Sasco, 1993 ; Bush, et coll., 1993, Kuttenn 1994, Marshall, 1994, Serin 1994, Jordan 1995, Schaffer et coll., 1995, Serin, 1995 ; Simon, 1995 ; Powles et Hickish, 1995).

En pratique, la situation se présente différemment chez les femmes pré- et post-ménopausées :

- Avant la ménopause, tout indique que le traitement par le tamoxifène introduit des perturbations de la fonction ovarienne. On observe une hyperstimulation, avec kystes de l'ovaire, perturbation des cycles et augmentation de la production des œstrogènes endogènes qui : 1) vont s'opposer à l'effet recherché du tamoxifène ; 2) risquent de favoriser la promotion d'un cancer du sein latent. Il a été montré que l'effet optimum du tamoxifène ne pouvait être obtenu que si la quantité d'œstrogènes endogènes était peu importante. Ce n'est plus le cas ici ; la prise en compte de ces effets justifie de ne pas inclure des femmes non ménopausées dans un essai de traitement par le tamoxifène.

- Après la ménopause, la situation est plus simple et le tamoxifène ne risque plus de stimuler l'ovaire et d'entraîner une hypersécrétion œstrogénique.

332 Toutefois, étant donné la durée d'évolution du cancer sur 10 à 15 ans avant sa

détection, et sa fréquence après la ménopause, il faut savoir que l'on risque d'intervenir un peu tard, et d'exercer surtout une « tumoro-suppression », c'est-à-dire freiner un cancer non détecté mais déjà existant, plutôt qu'une véritable « prévention ».

Il restera à évaluer chez les femmes incluses dans ce programme de prévention par le tamoxifène, les risques encourus en ce qui concerne le métabolisme lipidique, les facteurs de la coagulation, le cancer de l'endomètre, la fonction hépatique et le cancer du foie, et vérifier un éventuel effet protecteur cardiovasculaire et osseux qui a été avancé sur des bases encore peu solides.

Il semble essentiel qu'une évaluation réelle des effets secondaires du tamoxifène — dont l'ampleur semble jusqu'à présent avoir été sous-estimée — soit réalisée et qu'elle le soit d'abord dans la population soumise au tamoxifène comme thérapeutique adjuvante du cancer du sein.

Après une large consultation de spécialistes, la Fédération française nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) a pris position sur le problème des essais de prévention médicamenteuse dans le cancer du sein et publié des recommandations concernant les essais de prévention médicamenteuse dans le cancer du sein (FNCLCC 1994) :

(...) Le tamoxifène, médicament très actif dans le cancer du sein (avec un risque acceptable) n'a pas fait la preuve de son efficacité pour la prévention chez les femmes n'ayant pas de facteur de risque histologique. Il n'est ni légitime, ni réglementaire de prescrire du tamoxifène dans ce cadre, hors essai thérapeutique.

- Avant la ménopause : la FNCLCC ne recommande pas l'utilisation du tamoxifène et n'accepterait pas en l'état actuel de la science de se porter promoteur d'un essai de prévention.
- Après la ménopause : la FNCLCC considère que les éléments ne sont pas réunis pour débiter un essai en France qui devrait tenir compte des premiers résultats des essais actuellement en cours. Cependant, il existe, chez une femme pour mille de la population générale, des états précancéreux qui multiplient de façon importante (5 fois au moins) le risque d'avoir un cancer du sein. Pour cette population, il n'y a pas de consensus sur la meilleure attitude thérapeutique, et la FNCLCC indique, qu'en dehors d'un essai thérapeutique, il n'est pas légitime ni réglementaire de prescrire du tamoxifène dans la prévention primaire du cancer du sein.

Par contre, la FNCLCC estime qu'il y a place pour des essais prospectifs dans ce cadre et plus particulièrement pour les carcinomes lobulaires in situ et les hyperplasies épithéliales avec atypies survenus après la ménopause. Si le consentement éclairé permet une pleine information et une adhésion sur le long terme des patientes, la FNCLCC accepterait de se porter promoteur de tels essais qui peuvent et doivent être menés en collaboration avec les institutions nationales et européennes (...).

Autres possibilités d'hormonoprévention

Compte tenu des effets secondaires du tamoxifène :

- effets agonistes sur certains tissus cibles (utérus, foie...),
- blocage exercé sur le rétrocontrôle œstrogénique au niveau hypothalamique chez les femmes jeunes, à l'origine d'une hypersécrétion d'estrogènes,
- pouvoir carcinogène au niveau de l'endomètre, possiblement au niveau du foie, et peut-être d'autres tissus,
- effets sur la coagulation, responsable d'une augmentation du risque thromboembolique,

des recherches de solutions alternatives ont été menées et se sont orientées dans plusieurs directions : antioestrogènes, analogues de la LHRH et progestatifs.

ADMINISTRATION LOCALE DE 4-HYDROXYTAMOXIFÈNE

Après avoir vérifié que le 4-hydroxytamoxifène, le métabolite actif du tamoxifène, pouvait passer à travers la peau et être concentré au niveau des récepteurs du tissu mammaire, Kuttenn et Mauvais-Jarvis (1985) et Mauvais-Jarvis et coll. (1986) ont proposé son utilisation locale, par voie percutanée au niveau du sein, permettant ainsi :

- d'éviter le cycle entérohépatique, le métabolisme hépatique et la diffusion systémique du produit,
- de diminuer les doses administrées, et obtenir des taux circulants très faibles (100 fois moindre qu'avec le tamoxifène),
- et enfin de réaliser un rapport des concentrations locales/systémiques optimisé (Mauvais-Jarvis et coll., 1988 ; Malet et coll., 1988 ; Kuttenn et coll., 1989).

Il a été montré que l'administration de 4-hydroxytamoxifène par voie percutanée au niveau mammaire, avant des biopsies mammaires, diminuait le nombre des mitoses observées sur des prélèvements réalisés au niveau du tissu mammaire (Pujol et coll., 1995).

Les essais cliniques de détermination de l'effet antioestrogène du 4-hydroxytamoxifène sur des critères subjectifs (échelle d'intensité de la mastodynie) et objectifs (IRM) sont en cours d'évaluation, ainsi que la détermination des doses efficaces.

RECHERCHE D'AUTRES ANTIOESTROGÈNES

D'autres antioestrogènes ont été étudiés tels que le droloxifène, le torémifène, le raloxifène...avec l'espoir d'améliorer le rapport bénéfice/risque (Rochefort et Maudelonde, 1989 ; Lerner et Jordan, 1990 ; Stoll, 1991 ; Jordan, 1995).

Ces antioestrogènes gardent toutefois en commun avec le tamoxifène l'effet agoniste et l'effet *clomid-like* du tamoxifène, mais la production d'*adduits* au niveau hépatique est plus faible (Hard et coll., 1993).

RECHERCHE D'ANTICESTROGÈNES PURS

On recherche ici des antioestrogènes purs, c'est-à-dire strictement antagonistes, tels le ICI 164 384, et le ICI 182 780. Un des risques est la coupure métabolique de la chaîne latérale aliphatique *in vivo* transformant ces molécules en œstrogènes. Ils ont aussi de toute façon, chez la femme non ménopausée, un effet de stimulation ovarienne identique à celui du citrate de clomiphène (Wakeling 1987, 1991, 1993 ; Rochefort et Maudelonde, 1989 ; Jordan, 1995).

RECHERCHE D'UN ANTIESTROGÈNE PUR ANTIGONADOTROPE

On recherche un antiestrogène pur qui serait en même temps antigonadotrope, propriétés espérées au début des travaux pour le ICI 182 780.

La suppression à la fois de la sécrétion et de l'effet périphérique, si elle peut être souhaitable chez la femme ayant présenté un cancer, ne peut être imposée à la femme jeune, encore en bonne santé, à seul titre préventif.

La substitution œstrogénique, bénéfique au titre du confort, serait là illogique et compétitive de l'effet bloquant périphérique recherché de l'antiestrogène.

PROPOSITION D'ANALOGUES DE LA LHRH

La solution offerte par les analogues de la LHRH n'est pas satisfaisante car ils ont un effet antigonadotrope, mais nécessitent l'association avec une substitution stéroïdienne (E2 + P), et n'exercent pas d'effet antioestrogénique périphérique.

Les progestatifs

C'est dans ce contexte que certains ont proposé l'utilisation des progestatifs, dans le cadre du traitement des mastopathies bénignes d'abord (Mauvais-Jarvis et coll., 1979 ; Vorherr, 1986), et qu'il a ensuite été envisagé d'évaluer leurs effets dans le cadre d'une stratégie de prévention du cancer du sein (Stoll, 1991 ; Plu-Bureau et coll., 1994), étant donné le contrôle que les progestatifs exercent à la fois

- sur la sécrétion d'estradiol,
- et sur l'action périphérique de l'estradiol au niveau de ses organes-cibles : sein, utérus, ...

La large utilisation des progestatifs, en France en particulier, repose essentiellement sur des arguments biologiques et expérimentaux. Les données épidémiologiques restent limitées, liées au relatif désintérêt à mener des études propres dans les pays utilisateurs, et proviennent le plus souvent d'analyses en sous-groupes, donc de puissance limitée, sur des études anglo-saxonnes planifiées dans un autre but.

Nous allons examiner les arguments en faveur de l'utilisation des progestatifs, en mentionnant aussi les quelques articles de biologie cellulaire ou d'épidémiologie, qui ont conclu que les progestatifs pouvaient ne pas avoir au niveau mammaire l'effet antioestrogénique qu'ils ont au niveau utérin, et qui sont à l'origine d'une controverse qui dure encore.

DONNÉES DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Dans les espèces animales où le cycle consiste en une phase folliculaire, la glande mammaire est essentiellement constituée d'un système galactophorique. Dans certaines espèces, les œstrogènes peuvent même induire un début de formation alvéolaire, mais des acini bien développés ne sont constatés que dans les espèces présentant une phase lutéale (Bassler, 1970). Dans tous les cas, seule l'action coopérative entre œstrogènes et progestérone aboutit à un développement véritablement harmonieux (Benson et coll., 1957, 1965).

Non seulement les cellules épithéliales sont soumises à la régulation par les hormones stéroïdes, mais l'influence des œstrogènes s'exerce aussi sur la partie mésenchymateuse de la glande qui va être transformée en conjonctif intralobulaire. Les œstrogènes stimulent la production d'oedème, riche en mucopolysaccharides, qui précède la hyalinisation et qui joue un rôle important dans la genèse de dystrophies fibrokystiques (Ozello et Speer, 1958). La progestérone s'oppose à cette action de l'estradiol sur le mésenchyme (Asboe-Hansen, 1958).

Lyons et McGinty (1941) avaient montré que l'administration d'œstrone à des lapins mâles immatures entraînait une croissance galactophorique, sans développement alvéolaire. Eisen observe les mêmes effets chez des souris castrées (1942). La prolifération dépend de la dose et de la durée d'administration. Leur excès entraîne hyperplasie épithéliale de type papillomateux, dilatations des canaux et formation de kystes, modifications comparables à celles des mastopathies fibrokystiques. En revanche, lorsque les animaux sont traités par les mêmes doses d'œstrogènes mais avec des doses croissantes de progestérone, la progestérone s'oppose à la formation de dilatations galactophoriques et favorise le développement lobulo-alvéolaire (Lyons et McGinty, 1941 ; Eisen, 1942). Si l'excès des doses et de la durée d'administration d'œstrogènes entraînent finalement des tumeurs expérimentales (Lacassagne, 1932 ; Eisen, 1942), une administration continue entraîne un taux de tumeur plus élevé que leur administration discontinue, et surtout, la progestérone peut avoir un effet protecteur en empêchant ou en retardant l'apparition de ces tumeurs.

Les études démontrant l'effet protecteur de la progestérone vis-à-vis de tumeurs induites par des agents physiques (irradiation) ou chimiques (DMBA, NMU) chez les rongeurs ont fait l'objet d'une revue par Mauvais-Jarvis et coll. (1987).

ÉTUDES PHYSIOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES SUR LE SEIN HUMAIN

Les données d'études « in vivo » d'histologie mammaire

Pendant la période pubertaire A la puberté, le développement du tissu mammaire qui est dépendant de l'estradiol, d'abord sécrété seul, se réalise progressivement sur plusieurs années. Lorsque s'installent les cycles ovulatoires, le sein est soumis à une sécrétion alternée d'estradiol seul, puis d'estradiol et de progestérone.

Au cours de cycles menstruels spontanés Divers auteurs ont tenté de déterminer l'évolution du nombre des mitoses au sein du tissu mammaire au cours des phases du cycle menstruel. Ces études restent difficiles et posent souvent des problèmes d'interprétation compte tenu des contraintes éthiques limitant la taille des échantillons étudiés, de la difficulté de dater avec précision le moment du cycle par rapport à un marqueur biologique fiable comme la date de l'ovulation et non les dernières règles, de l'hétérogénéité cellulaire au sein des prélèvements biopsiques, ainsi que l'utilisation d'un index mitotique clairement identifié.

Sur des biopsies mammaires réalisées à différentes périodes du cycle, Vogel et coll. (1981) trouvent en phase folliculaire un aspect essentiellement « prolifératif » au niveau des galactophores, avec des mitoses, aspect identique à celui observé par Bässler (1970) en réponse aux œstrogènes exogènes sur les modèles animaux. En phase lutéale, les mitoses sont absentes et un aspect sécrétoire s'installe proche de celui constaté par Benson et coll., (1957, 1965) après administration de progestatifs à des animaux prétraités par des œstrogènes.

En revanche, Ferguson et Anderson (1981) ont dit observer le plus grand nombre de mitoses dans les cellules épithéliales de tissu mammaire aux jours 24 et 25 du cycle menstruel. Ils en ont conclu que la progestérone pourrait avoir un effet mitogène. Toutefois, il faut noter que les échantillons de tissu mammaire étudiés provenaient de femmes opérées pour mastopathie bénigne, qui présentent souvent une anovulation-dysovulation. Les cycles étaient de 24 à 60 jours ; la survenue d'une ovulation, et la vérification de la réalité d'une phase lutéale, n'avaient été vérifiées ni par l'étude de la courbe de température, ni par des dosages de progestérone plasmatique. Il n'y avait donc aucune garantie pour que la période du 14^e au 28^e jour soit une phase lutéale réelle. Des femmes sous contraception œstroprogestative avaient été insérées dans le groupe étudié. Il apparaît enfin que l'index mitotique avait été calculé par ces auteurs en additionnant les cellules en mitose et en apoptose.

Potten et coll. (1988) ont, pour leur part, observé le taux le plus important de mitoses au 21^e jour du cycle ; leur taux diminue ensuite. Ce pic au 21^e jour est trop précoce au cours de la phase lutéale pour être attribué à l'effet cumulatif de la progestérone sécrétée. Il pourrait plutôt refléter l'effet cumulatif de l'estradiol sécrété depuis le début du cycle avant que la progestérone n'exerce son effet optimal.

Sous traitement œstroprogestatif ou progestatif Dans une autre étude, s'adressant exclusivement à des patientes recevant une contraception œstroprogestative, Anderson et coll. (1989) ont observé une corrélation positive entre le nombre de mitoses du tissu mammaire et le pouvoir œstrogénique (faible, moyen, fort) de ces pilules. Et ils n'ont retrouvé aucune corrélation entre le nombre des mitoses et la dose de progestatif contenue dans ces pilules. Un nombre de mitoses relativement important était observé avec des micropilules progestatives, mais l'on sait que dans ces pilules le taux de progestatif est très faible et que leur utilisation est fréquemment associée avec une hyperestrogénie relative endogène qui peut être importante.

Etant donné la difficulté de « dater » le moment du prélèvement tissulaire par rapport à l'ovulation et la sécrétion de progestérone, Barrat et coll. (1990) et Chang et coll. (1995) ont adopté un protocole particulier leur permettant de savoir avec certitude si les patientes étaient soumises à une imprégnation de progestérone : les patientes ont reçu au cours de la phase folliculaire soit de l'estradiol, soit de la progestérone, ou encore un placebo, localement au niveau mammaire avant intervention pour mastopathie bénigne. Le nombre des mitoses a été compté sur les prélèvements de tissu mammaire normal réalisés lors de l'intervention. Le contrôle des stéroïdes circulants et intra-tissulaires a été réalisé. Après administration d'estradiol, à la fois la concentration d'estradiol dans le tissu mammaire et le nombre des mitoses sont élevés. Après administration de progestérone, le taux de progestérone intra-tissulaire est élevé et le nombre des mitoses faible. Ces auteurs ont conclu que la progestérone exerçait un effet antimitotique, au moins à court terme.

Données issues d'études in vitro

Les lignées mammaires cancéreuses De nombreuses études sur l'hormonodépendance du tissu mammaire ont été réalisées sur des lignées de cellules cancéreuses et ont rapporté l'effet prolifératif de l'estradiol (Lippman et coll., 1976 ; Horwitz et coll., 1978 ; McGuire et Horwitz, 1979 ; Chalbos et coll., 1982 ; Huseby, 1984 ; Briand et Lykkesfeld, 1986). Plusieurs groupes ont montré que les progestatifs R 5020 (Vignon et coll., 1983 ; Horwitz et coll., 1985a et b) et acétate de médroxyprogestérone (Murphy et coll., 1988, 1989) inhibaient clairement la croissance des cellules cancéreuses mammaires T47D hormono-dépendantes. Ces données ont justifié l'utilisation des progestatifs à fortes doses dans l'éventail des moyens d'hormonothérapie des cancers du sein à un stade avancé, avec un effet freinateur de l'évolution observé (rémissions + stabilisations) dans environ 30 % des cas (Horwitz, 1985 ; Buzdar, 1988 ; Stoll, 1991b).

Jeng et coll. (1992) ont observé une action de type œstrogénique avec des progestatifs norstéroïdes dans des cellules cancéreuses MCF 7 et T47D-A18

transfectées avec un gène d'expression pvitERE—TK—CAT¹. Il faut toutefois noter : — qu'il s'agissait de cellules cancéreuses dont on sait qu'elles peuvent présenter des mutations du récepteur de l'estradiol telles qu'il puisse se lier et être activé par des ligands autres que l'estradiol, — que n'a pas été évalué le pouvoir antioestrogénique de ces molécules sur ces mêmes cellules, et — qu'enfin, ce système ne peut rendre compte de l'effet antagoniste des progestatifs.

Enfin, Sutherland et coll. (1988), Musgrove et coll. (1991) ont montré que le progestatif acétate de médroxyprogesterone (MPA) ralentissait la croissance des lignées cancéreuses mammaires possédant des récepteurs de l'estradiol et de la progestérone, avec toutefois un effet biphasique : le progestatif entraîne une accélération transitoire des cellules qui ont déjà débuté un cycle cellulaire ; il bloque ensuite ces cellules en phase G₀ et empêche leur entrée dans de nouveaux cycles.

Il est clair qu'une extrapolation de résultats obtenus sur des lignées transformées, immortalisées in vitro, ne peut être que très prudente vers des cellules non transformées in vivo.

Les cellules mammaires normales L'effet stimulant de l'estradiol et l'effet inhibiteur de la progestérone sur les mitoses du tissu mammaire humain ont été démontrés par Welsch et coll. (1983) dans des études d'incorporation de thymidine tritiée dans des explants de tissu normal et adénomateux mammaires maintenus en culture de 2 à 8 jours.

Longman et Buehring (1987) ont montré que la progestérone ou les progestatifs, lorsqu'ils étaient ajoutés seuls ne stimulaient pas la croissance cellulaire d'explants de tissu mammaire normal. Ajoutés à l'estradiol ou à l'éthinyl-estradiol, ils ont un effet freinateur. Il est intéressant de noter que l'effet inhibiteur des progestatifs est moins marqué dans les cellules cancéreuses que dans les cellules normales. Il est possible que les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes normaux de régulation cellulaire et soient moins sensibles à certaines actions hormonales.

Sur un système de culture de cellules mammaires humaines normales, Gompel et coll. (1986) ont montré que l'estradiol stimulait la multiplication cellulaire, tandis que les progestatifs freinaient cette multiplication et favorisaient la différenciation sécrétoire :

- observée en microscopie électronique (Gompel et coll., 1985 ; Chomette et coll., 1985, 1986),
- au niveau de l'hormono-modulation des récepteurs (Malet et coll., 1991),

1. « ERE » = Élément de Réponse à l'Estradiol du gène de la vitellogénine + « TK » = gène « promoteur » de la thymidine kinase, lié au gène CAT = Chloramphénicol Acetyl Transférase.

– et de l'activité enzymatique de la 17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase spécifique des cellules épithéliales (Fournier et coll., 1982, 1986 ; Prud'homme et coll., 1984 ; Gompel et coll., 1986 ; Kuttenn et coll., 1992).

Deux mécanismes participant à la régulation de l'action de l'estradiol par la progestérone ont été observés tant dans les cellules mammaires humaines normales en culture que dans les tissus de fibroadénomes et de cancers mammaires.

- La progestérone et ses dérivés stimulent l'activité de l'enzyme 17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase, qui convertit l'estradiol en son métabolite moins actif l'estrone (Prudhomme et coll., 1984 ; Gompel et coll., 1986) ;
- La progestérone et ses dérivés diminuent le taux des récepteurs de l'estradiol (Malet et coll., 1991 ; Maudelonde et coll., 1991).

DONNÉES ISSUES D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Nous avons vu qu'à côté des facteurs génétiques de risque de cancer du sein, les facteurs hormonaux étaient les plus fréquemment mentionnés, et plus particulièrement le déficit en progestérone ou *unopposed estrogen effect* des Anglo-saxons (cf. « Vie reproductive et cancer du sein » p. 313).

Une insuffisance en progestérone a été rapportée comme un facteur d'hyperplasie épithéliale mammaire, souvent retrouvée chez les patientes atteintes de mastopathie bénigne (Vorherr, 1986 ; Mauvais-Jarvis et coll., 1979, 1989 et 1994) tandis que ces auteurs rapportaient l'effet bénéfique des traitements progestatifs sur les composantes « œdème » et « hyperplasie cellulaire » des mastopathies bénignes. Par ailleurs, le Collège des Praticiens généralistes anglais (1977) et Brinton et coll. (1981) ont rapporté une fréquence de survenue de mastopathies bénignes chez les femmes prenant une contraception estroprogestative d'autant moins importante que pour une même dose d'éthinyl-estradiol, la dose de progestatif était plus forte. Parallèlement, l'existence de lésions d'hyperplasie, surtout en présence d'atypies, augmente le risque de cancer du sein (Dupont et Page, 1985).

L'importance de l'équilibre sécrétoire entre estradiol et progestérone a été également évoquée à propos des modèles humains de cancérogenèse mammaire : chez les femmes qui ont survécu au bombardement atomique d'Hiroshima-Nagasaki en 1945 (Tokunaga et coll., 1979) et chez des patientes soumises pendant l'adolescence à des examens radioscopiques répétés, dans le cadre d'une surveillance d'un traitement antituberculeux (Miller et coll., 1989). Ces observations montrent que les cellules mammaires sont particulièrement susceptibles aux mutations induites par les radiations chez ces femmes jeunes irradiées pendant la période para-pubertaire ou immédiatement post-pubertaire. Cette période est caractérisée par des cycles anovulatoires, une hyperestrogénie relative sans sécrétion de progestérone. La très grande sensibilité du tissu mammaire à l'estradiol induit une prolifération rapide qui

favorise la vulnérabilité aux carcinogènes, tandis que la progestérone, en orientant les cellules vers la maturation, les exclut du pool des cellules vulnérables en division et aurait donc un rôle protecteur.

Il semble dès lors que toute situation caractérisée par un déséquilibre entre l'estradiol et la progestérone, qu'il soit endogène ou exogène, avec pour conséquence une hyperestrogénie relative, devrait être évitée ou corrigée (Ramcharan et coll., 1981).

Parmi les études épidémiologiques analysant le rôle des progestatifs en contraception ou dans le traitement de la ménopause, deux études ont rapporté une augmentation possible du risque qui serait due à la composante progestative. Ces articles ont toutefois fait l'objet de critiques méthodologiques sérieuses :

- Dans un article publié en 1983, Pike et coll. ont suggéré que les contraceptifs oraux contenant les plus fortes doses de progestatifs pouvaient augmenter le risque de cancer mammaire. Toutefois, le test de Swyer utilisé pour évaluer le pouvoir progestatif de ces pilules a été largement critiqué, ce test étant reconnu comme non spécifique. En particulier, les pilules déclarées comme possédant la dose la plus importante de progestatif étaient en fait les plus fortement dosées en estrogène. Enfin, les résultats de cette étude n'ont pas été confirmés (Stadel et coll., 1985).
- L'article de Bergkvist et coll. (1989) a été le plus controversé. Il évaluait le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées recevant des traitements substitutifs. Bien que le risque global soit 1,1, ces auteurs trouvent un risque relatif de 4,4, quand un progestatif est associé aux œstrogènes et est utilisé plus de 6 ans. Cette augmentation du risque ne repose que sur l'analyse de 10 cas de cancer du sein et elle n'est pas significative ; d'après les auteurs eux-mêmes, elle peut être due au hasard et n'a pas été confirmée depuis (Persson et coll., 1992). Mais la grande presse s'est fait l'écho de ces résultats, en oubliant à la fois leur caractère non significatif et le fait que le mode de recueil des données était critiquable.
- En revanche, une revue détaillée des données épidémiologiques disponibles, examinant les relations possibles entre exposition aux progestatifs dans le cadre de la contraception ou des thérapeutiques substitutives de ménopause et le risque de cancer du sein, n'a pas permis de mettre en évidence une association entre utilisation de progestatifs et survenue de cancer du sein (Staffa et coll., 1992 ; Clarke et Sutherland, 1993).
- Plu-Bureau et coll. (1994) ont analysé la survenue de cancer du sein dans une cohorte de femmes présentant des mastopathies bénignes, et traitées ou non par progestatifs pour leur mastopathie. Cette étude a montré une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes traitées. Cette diminution est d'autant plus nette que la période de traitement est prolongée, avec un risque relatif de 0,4 chez les femmes ayant reçu plus de 72 mois un traitement progestatif de type norstéroïde. L'effet protecteur n'est pas significatif pour les autres types de progestatif. Cette étude est actuellement poursuivie pour

analyser l'effet à long terme de ces traitements et l'effet des progestatifs autres que les norstéroïdes. Une étude du même type, mais randomisée, apparaît maintenant hautement nécessaire.

Par leur effet antigonadotrope partiel, leur effet anticestrogénique au niveau des organes cibles, les progestatifs représentent une solution qui permet de contrôler l'oedème et l'hyperplasie du tissu mammaire induits par l'hyperestrogénie, sans entraîner comme les analogues de la LHRH une hypoestrogénie profonde incompatible avec un traitement de longue durée, et sans entraîner comme le tamoxifène une hyperstimulation ovarienne et une hypersécrétion d'estradiol contraires au but poursuivi.

CANCER DE L'OVAIRE ET HORMONOPRÉVENTION

Facteurs hormonaux et de la vie reproductive modifiant le risque de cancer de l'ovaire

Concernant les facteurs hormonaux intervenant dans le risque de cancer de l'ovaire, il existe un consensus dans la littérature pour admettre que la *parité* et l'utilisation d'*œstroprogestatifs* en contraception *diminuent le risque de cancer de l'ovaire* (Byers et coll., 1983 ; Cramer et coll., 1983 ; Risch et coll., 1983 ; Nasca et coll., 1984 ; CASH Study, 1987 ; Gwinn et coll., 1990 ; Negri, 1991 ; Parazzini et coll., 1991 ; Franceschi et coll., 1991 ; Rosenblatt et coll., 1992 ; Whittemore et coll., 1992 ; Risch et coll., 1994 ; Rosenberg et coll., 1994 ; Gross et Schlesselman, 1994 ; Grimes, 1995 ; Hankinson et coll., 1995 ; Purdee, 1995 ; Lund et Cooper, 1995).

La lactation pourrait aussi avoir un effet protecteur (Nasca et coll., 1984 ; CASH Study, 1987 ; Harlow et coll., 1988 ; Hartge et coll., 1989 ; Whittemore, 1992) bien qu'il n'y ait pas de consensus dans la littérature sur ce point (Shoham, 1994). Quant au traitement substitutif de la ménopause, il ne diminue pas le risque de cancer de l'ovaire (Shoham, 1994).

A l'inverse, l'accent a été mis récemment sur une relation possible entre *inducteurs de l'ovulation* et survenue de cancer de l'ovaire par le groupe de Whittemore aux Etats-Unis (1992), à partir de 12 études américaines.

Il faut toutefois signaler que dans le groupe des familles présentant des mutations de BRCA1, étudié par Narod et coll. (1995), le risque de cancer de l'ovaire augmente de façon paradoxale avec la parité, tandis qu'une dernière grossesse tardive aurait un effet protecteur. Il est donc possible que certaines mutations ne confèrent pas une hormonodépendance similaire à celle constatée pour les cancers sporadiques.

Cancer de l'ovaire et œstrogénostatifs

Il est aujourd'hui bien établi que l'utilisation d'une contraception orale combinée diminue le risque de cancer de l'ovaire. De nombreuses études épidémiologiques ont analysé cette relation (22 études cas-contrôles : Thomas, 1991 ; La Vecchia, 1986 ; Cash Study, 1987 ; Newhouse et coll., 1977 ; Casagrande et coll., 1979 ; Annegers et coll., 1979 ; Mc Cowan et coll., 1979 ; Hildreth et coll., 1981 ; Willett et coll., 1981 ; Weiss, 1981 ; Roseberg et coll., 1982 ; Franceschi et coll., 1982 et 1991 ; Cramer et coll., 1982 ; Tzonou et coll., 1984 ; Harlow et coll., 1988 ; Wu et coll., 1988 ; Booth et coll., 1989 ; WHO Collaborative Study, 1989 ; Hartge et coll., 1989 ; Shu et coll., 1989 ; Parazzini et coll., 1991 ; Rish et coll., 1994 ; Purdee et coll., 1995 ; 4 études de cohorte : Beral et coll., 1988 ; Ramcharan et coll., 1981 ; Vessey et coll., 1987 et 1995 ; Hankinson et coll., 1995) et leurs résultats sont convergents (Hankinson et coll., 1992 : méta-analyse sur 20 études ; RR 0,64, 95 % IC 0,57-0,73). Le risque de cancer épithélial de l'ovaire est réduit d'environ 40 % par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale. Une importante étude cas-témoins a montré que cette diminution est d'autant plus importante que la durée d'utilisation de la contraception orale est longue (*The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development* 1987). Cet effet persisterait plusieurs années (au moins 15 ans) après l'arrêt de la pilule.

La plupart des études épidémiologiques sont antérieures à 1991. Elles ne tiennent pas compte de l'utilisation de plus en plus importante des pilules plus faiblement dosées dont l'effet sur le risque de cancer de l'ovaire reste à étudier. Toutefois, dans la WHO Collaborative Study on Neoplasms and Steroid Contraception (Rosenblatt et coll., 1992), il semble que les formules estroprogestatives les moins dosées soient un peu moins protectrices.

Hartge et coll. (1994) ont repris l'étude de Whittemore et coll. (1992a, b, c et d) à partir des 7 études cas-contrôle qui avaient collecté des données sur les cancers familiaux : chez les femmes ayant une histoire familiale, le risque de cancer de l'ovaire est multiplié par 5 par rapport aux femmes sans antécédent familial, mais l'influence de la parité et de l'utilisation des estroprogestatifs n'a pu être évaluée sur ce groupe.

Cancer de l'ovaire, infertilité et inducteurs de l'ovulation

Le groupe de Whittemore (1992a, b, c et d) a analysé les facteurs de risque de cancer de l'ovaire à partir de 12 études américaines réalisées entre 1956 et 1986 (2 197 cancers de l'ovaire, 8 893 témoins) et attiré l'attention sur une relation possible entre inducteurs de l'ovulation et survenue de cancer de l'ovaire.

Ces auteurs retrouvent l'effet protecteur de la parité et de la contraception estroprogestative, et une augmentation du risque avec la nulliparité (RR : 2,4 si nulliparité après 15 ans d'activité sexuelle sans contraception ; 95 % I.C. : 1,0-5,5), avec l'infécondité par troubles de l'ovulation reconnus (RR : 2,1 ; 0,9-4,7), mais aussi avec les traitements de l'infécondité (RR : 2,8 ; 1,3-6,1 pour l'ensemble des femmes, c'est-à-dire avec réussite ou non du traitement) ; mais 27 (2,3-315,5) pour les seules nulligestes.

Cette étude comporte des inconnues et des biais potentiels (IFFS 1993a et b ; de Mouzon et coll., 1993, Spirtas et coll., 1993) :

- les autres facteurs de risque n'ont souvent pas été contrôlés,
- les mécanismes de l'hypofertilité ne sont pas toujours pris en compte,
- des informations manquent : âge des patientes au moment du diagnostic, type, dose, durée du traitement inducteur, délais d'apparition du cancer.

L'étude de cohorte de Rossing et coll. (1994) retrouve des données similaires : les femmes infertiles présentant des troubles ovulatoires avaient 2 fois plus de risque de cancer de l'ovaire que les femmes infertiles pour d'autres raisons [3,7 (1,4-8,1) versus 1,8 (0,6-4,3)], et 4 fois plus s'il s'agissait d'ovaires polykystiques. L'utilisation d'inducteurs de l'ovulation chez les femmes infertiles augmente le risque de plus de 2 fois, et jusqu'à plus de 7 fois pour les utilisations prolongées (> 12 mois).

- Peut-il s'agir d'un biais diagnostique chez des patientes étroitement surveillées ?
- Peut-il s'agir de la stimulation par les gonadotrophines d'une lésion pré-existante ?
- Ou encore, les gonadotrophines peuvent-elles avoir un effet « promoteur », c'est-à-dire qu'en stimulant la multiplication cellulaire (Gompel, 1997) elles favorisent le risque d'erreurs au moment de la replication, ou l'intervention de carcinogènes autres ?

Mécanismes hormonaux invoqués dans la carcinogénèse ovarienne

Il existe 2 théories pour expliquer les facteurs de risque et de protection des cancers de l'ovaire :

- La théorie de « l'ovulation incessante » (Fathalla, 1971, 1972 ; Casagrande et coll., 1979) qui attribuent aux microtraumatismes de l'épithélium ovarien survenus lors de l'ovulation et à la prolifération cellulaire des processus de reconstruction post-ovulatoire un potentiel carcinogène. Cette théorie expliquerait le rôle protecteur de la grossesse, l'allaitement, la contraception, qui mettent l'ovaire au repos.

- La stimulation par les gonadotrophines et ses excès, d'origine endogène ou exogène, joueraient un rôle « promoteur » (Wilson, 1958 ; Gardner, 1961 ;

Mc Gowan et Davis, 1970 ; Stadel, 1975 ; Simon et coll., 1983 ; Cramer et Welch, 1983 ; Miller et coll., 1986) comme cela a été démontré lors d'expérimentations animales.

Ceci pourrait expliquer les effets protecteurs des situations entraînant le freinage de la sécrétion hypophysaire (grossesse, estroprogestatifs), et aussi l'augmentation du risque en cas de nulliparité, infertilité, et traitements de l'infertilité, ce d'autant qu'ils auraient été inefficaces...

Il est toutefois essentiel de faire la distinction entre « l'anovulation » de la grossesse et de la contraception, qui correspond à une mise au repos des ovaires, possiblement bénéfique, et l'anovulation des dystrophies ovariennes qui survient dans un contexte de rapport inadéquat (quantitatif et chronologique) de sécrétion des gonadotrophines FSH et LH, et d'hypofertilité.

Quant aux traitements inducteurs de l'ovulation, ils ajoutent au terrain de l'infertilité, l'hyperstimulation par les gonadotrophines, et éventuellement les traumatismes des ovulations multiples et/ou des ponctions à l'aiguille en cas de FIV.

En France, la communauté médicale a été alertée (Lopes, 1993a et b ; IFFS, 1993a et b ; de Mouzon et coll., 1993). Des conseils de modération concernant l'utilisation des inducteurs d'ovulation ont été émis, et le nombre de cycles de FIV remboursés par la sécurité sociale est limité à 4. Il a paru qu'une étude prospective de surveillance des femmes soumises à une induction d'ovulation n'était pas possible : difficulté d'arriver à un nombre suffisant ? importance du coût. En revanche, une étude rétrospective cas-témoin des cancers de l'ovaire, cherchant à déterminer la fréquence et l'imputabilité des traitements inducteurs d'ovulation, a commencé sous l'égide de l'INSERM.

Que recommander aux femmes ayant un risque de cancer héréditaire de l'ovaire

Pour leur contraception ?

Il convient de prendre en compte chez ces patientes l'effet des œstroprogestatifs à la fois *sur le cancer de l'ovaire* et *sur le cancer du sein*, en sachant que les études n'ont jusqu'à présent été réalisées que dans la population générale à risque de cancers de l'ovaire et du sein, et non sur les formes héréditaires de cancer.

- L'utilisation d'œstroprogestatifs entraîne une diminution du risque de cancer de l'ovaire jusqu'à 40 % en cas d'utilisation prolongée, sans que l'on sache si cet effet protecteur est retrouvé chez les femmes portant la mutation BRCA1, et à quel degré.
- En revanche, les estroprogestatifs, s'il ne paraissent pas augmenter globalement le risque de cancer du sein dans la population générale, semblent

augmenter le risque ($RR \approx 1,4-2$) lors d'utilisation prolongée chez des femmes jeunes, commençant avant 20 ans, et avant la première grossesse menée à terme. Or, l'on sait qu'il s'agit d'une période particulière de susceptibilité mammaire aux agents carcinogènes en raison de la replication active des cellules et de leur caractère incomplètement différencié. Chez les femmes jeunes, dans l'état de nos connaissances, il paraît difficile de conseiller un traitement œstroprogestatif qui pourrait peut-être réduire de 20 à 40 % le risque de cancer de l'ovaire, mais pourrait aussi entraîner un doublement du risque de cancer du sein.

Actuellement :

- Il n'est pas possible de donner de recommandation absolue aux patientes en ce qui concerne leur contraception.
- Des conseils de prudence peuvent toutefois être prodigués :
 - En ce qui concerne le cancer du sein : éviter des pilules à climat clairement œstrogénique dominant (pilules séquentielles), ainsi que des pilules entraînant des signes cliniques ou biologiques d'hyperestrogénie.
 - Pour ce qui concerne le cancer de l'ovaire : utiliser des pilules suffisamment dosées pour exercer un freinage suffisant. Il convient donc d'éviter a) des pilules faiblement dosées (Whittemore, 1992b ; Derricks et coll., 1976 ; Scott et coll., 1978 ; Spellacy et coll., 1980 ; Piper et Kennedy, 1987 ; Van de Carr et coll., 1983), ou b) pouvant exercer un effet de rétrocontrôle partiellement positif (pilules triphasiques) avec lesquelles des kystes fonctionnels de l'ovaire ont été fréquemment observés (Caillouette et coll., 1987 ; Van Der Vange et coll., 1988 ; Grimes 1989).
- Mais surtout, des études doivent être réalisées à partir du suivi des patientes présentant un risque héréditaire de cancer de l'ovaire afin de déterminer si la prise de contraception hormonale (œstroprogestative, progestative...) modifie leur risque de survenue de cancer (Speroff et coll., 1991).

Peut-on autoriser les traitements inducteurs de l'ovulation ?

Le recours à des inducteurs d'ovulation, s'il est absolument nécessaire, ne doit se faire qu'avec la plus extrême prudence, en évitant les hyperstimulations, en limitant leur nombre. La prudence est encore plus nécessaire pour les protocoles de FIV.

Si des traitements d'induction s'avéraient néanmoins nécessaires, les patientes devraient faire l'objet de surveillance rapprochée pendant les mois et années suivantes.

Cancer héréditaire de l'ovaire : existe-t-il des moyens d'hormonoprévention « active » ?

L'ovariectomie prophylactique reste le seul geste véritable de prévention devant le risque héréditaire, important, de cancer de l'ovaire. Encore ce geste

chirurgical ne peut-il être envisagé qu'à partir de 35 ans, chez les femmes ayant pu auparavant avoir le nombre d'enfants souhaité, et doit-il être assorti d'un traitement substitutif qui réponde là encore aux exigences d'équilibre hormonal et puisse prétendre offrir une sécurité en terme de risque de cancer du sein associé (Barber, 1993).

Existe-t-il d'autres moyens ?

Les œstroprogestatifs

Si l'on considère les 2 facteurs principaux de protection vis-à-vis du risque de cancer de l'ovaire sporadique : la parité et la contraception estroprogestative, il est certain que cette dernière serait plus facile à introduire dans un programme de prévention (Grimes et Economy, 1995). Toutefois, un tel choix n'est pas simple :

- Il est préférable, pour espérer obtenir un effet protecteur, de recourir à des pilules dites normodosées, qui empêchent tout début de maturation folliculaire, contrairement aux pilules moins dosées, avec lesquelles les taux d'œstradiol endogène parfois hauts chez certaines patientes témoignent d'une persistance d'activité ovarienne, et surtout aux pilules triphasiques avec lesquelles les kystes fonctionnels ont été rapportés plus fréquents (Caillouette et Koehler, 1987 ; Van der Vange, 1988 ; Grimes et Hughes, 1989).
- Les facteurs hormonaux peuvent avoir un impact différent sur les cancers héréditaires et les cancers sporadiques (Narod et coll., 1995 ; Kerber et Slatery, 1995). Il n'y a pas actuellement de preuve que les estroprogestatifs aient un effet protecteur vis-à-vis du cancer héréditaire (Narod et coll., 1995).
- Enfin, si le risque héréditaire de cancer de l'ovaire est associé à celui de cancer du sein, cette solution de freinage ovarien par les estroprogestatifs ne peut être proposée, étant donné l'augmentation du risque de cancer du sein observée sous estroprogestatifs dans la population des femmes jeunes, qui sont les plus concernées en cas de cancers héréditaires.

Les analogues de la LHRH

Henderson, Ross et Pike (1993) ont proposé une hormonoprévention qui serait possiblement efficace sur 3 cancers : de l'endomètre, de l'ovaire et du sein (voir : « Moyens de prévention hormonale du cancer du sein », p. 326. Cette hormonoprévention serait assurée par un freinage ovarien par les agonistes de la LHRH, et une supplémentation minimale par des doses minimales d'estrogènes en continu, avec une séquence progestative de 12 à 14 jours tous les 4 mois. Pour l'instant, ni l'équilibre hormonal au niveau endométrial et mammaire, ni le retentissement au niveau des autres organes-cibles : os, peau-muqueuses-phanères, système cardio-vasculaire, psychisme, n'ont été validés.

Aucun effet protecteur n'a pour l'instant été démontré. Et il faut souligner le caractère lourd et coûteux d'un tel traitement.

Les progestatifs

Ils n'ont pas été proposés dans la littérature dans le cadre d'une hormonoprévention du cancer de l'ovaire. Ils sont en revanche utilisés dans 3 indications :

- contraception, lorsqu'existe une contre-indication cellulaire ou métabolique aux œstrogènes de synthèse per os (Kuttenn et coll., 1978 ; Conard et coll., 1997),

- tests thérapeutiques de freinage ovarien pendant 2 mois pour distinguer les kystes ovariens fonctionnels (qui disparaissent lors du freinage) des kystes organiques qui persistent et commandent l'exérèse (Tebeka, 1997),
- traitement antigonadotrope et antioestrogénique, en cas de mastopathie bénigne (Vorherr, 1986, Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994).

Les progestatifs — s'ils sont prescrits à dose antigonadotrope — s'inscrivent donc dans les moyens qui peuvent être utilisés en contraception chez les femmes à risque de cancer de l'ovaire.

Il convient de rappeler que, contrairement aux Etats-Unis, où existe seulement l'acétate de médroxyprogestérone (« MPA »), il existe en Europe 3 catégories de progestatifs :

- progestérone naturelle, et rétroprogestérone (pouvoir progestatif, mais pas antigonadotrope),
- progestatifs de synthèse (de type pregnane ou nor-pregnane) avec un pouvoir progestatif efficace, mais antigonadotrope moyen,
- progestatifs de synthèse norstéroïdes, qui sont à la fois de bons progestatifs, et des antigonadotropes puissants.

C'est certainement à cette dernière catégorie qu'il faudrait recourir.

Comment les administrer ? Les freinages les plus complets sont obtenus avec les traitements continus, qui mettent les ovaires totalement au repos, ou encore discontinus 21 jours/28 qui exercent aussi un bon freinage, en laissant la possibilité de menstruations.

Ces formules continues ou presque peuvent, toutefois, entraîner des effets secondaires : prise de poids, problèmes veineux, acné, qui en revanche restent exceptionnels avec la formule discontinue du 10^e au 25^e jour du cycle/arrêt 12 jours/reprise 16 jours, etc. (Kuttenn et coll., 1978 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994).

Cette formule aurait le mérite de pouvoir être utilisée dans le cadre de la protection vis-à-vis du cancer du sein et du cancer de l'ovaire et devrait alors être évaluée dans cette indication.

LES PERSPECTIVES EN MATIÈRE DE RECHERCHE

- Il est certainement important que les patientes de familles à risque de cancer héréditaire du sein et/ou de l'ovaire puissent être suivies dans des centres par des équipes multidisciplinaires susceptibles de pouvoir :

- répondre aux questions des patientes en offrant la meilleure information possible,
- discuter de façon collégiale les possibilités de traitement ou de prévention,
- assurer le suivi prospectif de ces patientes, puisque toutes les questions sont loin d'être résolues, notamment celles qui concernent l'intensité du risque lié à chacune des mutations, la variabilité de leur expression, et le cumul des facteurs génétiques et des facteurs hormonaux.

• Au cours de ce suivi, les épisodes de la vie génitale et les facteurs hormonaux connus pour modifier le risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire devront être particulièrement relevés :

- âge de la ménarche
- âge de la ménopause
- nombre de grossesses
- âge de la 1^{re} grossesse menée à terme
- âge de la dernière grossesse menée à terme
- nombre de FCS : âge de la patiente, durée de la grossesse
- nombre d'IVG : âge de la patiente, durée de la grossesse
- périodes d'allaitement : durée, âge
- périodes d'infertilité : durée, mécanisme(s), traitement(s), leurs effets secondaires (hyperstimulation ovarienne) et leur efficacité
- utilisation de contraception hormonale : estroprogestative, progestative microdosée, progestative macrodosée, formules (nom du produit si possible), séquences, durées, âge(s) des patientes, signes cliniques et/ou biologiques d'hyperestrogénie.

ainsi que

- des données morphométriques : taille, évolution du poids,
- les habitudes alimentaires et de vie : matières grasses, alcool, tabac, sport,
- maladies autres et leurs thérapeutiques.
- Les conseils concernant les situations à éviter ont été détaillés tout au long de ce chapitre et concernent essentiellement :
 - les situations d'hyperestrogénie, qu'elle soit endogène ou exogène, pour le cancer du sein,
 - les hyperstimulations ovariennes, pour le cancer de l'ovaire.
- En ce qui concerne les stratégies possibles d'hormonoprévention active, les moyens restent actuellement limités, soit à cause de leurs effets secondaires possibles (tamoxifène et sein), soit en l'absence actuelle de consensus (progestatifs).

Le tamoxifène

La Fédération française des centres anticancéreux a considéré :

- que les éléments n'étaient pas réunis pour entreprendre en France un essai de prévention du cancer du sein par le tamoxifène,
- qu'il était préférable d'attendre les résultats des essais entrepris dans d'autres pays : États-Unis, Angleterre, Italie, avec l'évaluation d'une part d'un effet protecteur possible, d'autre part de la survenue d'effets secondaires,

- qu'un essai, s'il était envisagé, ne pourrait s'adresser qu'aux femmes ménopausées, étant données les propriétés d'hyperstimulation ovarienne du tamoxifène, et donc d'hypersécrétion d'estrogènes chez les femmes non ménopausées (effet identique à celui du citrate de clomiphène),
- qu'un essai limité à des populations identifiées à très haut risque : existence d'un carcinome lobulaire in situ ou d'hyperplasies épithéliales avec atypies, survenus après la ménopause, pourrait en revanche être envisagé.

Les patientes identifiées comme porteuses d'une mutation responsable d'un risque héréditaire de cancer du sein pourraient représenter des candidats potentiels pour un tel essai (après la ménopause).

A l'issue des dix-huit mois de travail de l'expertise collective INSERM, plusieurs questions demeurent : les cancers survenant chez des sujets présentant la mutation BRCA1 ou BRCA2 sont-ils du même type que les cancers sporadiques ? Notamment en termes d'hormonodépendance ? Et si la teneur en récepteurs est faible, le tamoxifène peut-il exercer un effet préventif par un mécanisme anticœstrogénique ? ou faudrait-il alors « compter » sur les autres mécanismes d'inhibition de la croissance cellulaire mammaire du tamoxifène ?

Des objections au lancement d'un essai d'hormonoprévention subsistent et notamment :

- le caractère tardif, post-ménopausique, d'une telle prévention, alors qu'une politique de prévention hormonale n'a véritablement de chance d'être efficace que lorsqu'elle commence tôt, aux périodes de susceptibilité maximale des cellules mammaires, alors que le cancer héréditaire concerne plus particulièrement les femmes jeunes,
- le faible nombre des patientes concernées (mutations identifiées + ménopause) qui font qu'une telle étude devrait être multinationale.

Devant ces inconnues et ces objections il peut paraître raisonnable :

- d'attendre les résultats (bénéfice ? effets secondaires ?) des essais en cours,
- de mieux préciser l'influence des facteurs hormonaux dans l'expression des cancers héréditaires, et le caractère hormonodépendant des lésions une fois constituées, c'est-à-dire le « phénotype hormonal » de ces cancers héréditaires.

Les progestatifs

Hormis la poursuite de l'étude de Plu-Bureau et coll. (1994) sur la détermination de l'effet protecteur des progestatifs vis-à-vis du cancer du sein, sur une population de femmes considérées comme ayant une augmentation du risque car présentant des mastopathies bénignes, il n'y a pas dans la littérature d'essai envisagé concernant les progestatifs, que ce soit en hormonoprévention du cancer du sein ou du cancer de l'ovaire.

Le caractère extrêmement réduit de l'accès aux progestatifs aux Etats-Unis, qui n'ont longtemps pu disposer que de l'acétate de médroxyprogestérone

(MPA), et n'ont accès que depuis très récemment à la progestérone et à l'acétate de norethistérone, en est une explication. L'émergence d'une polémique plus récente sur l'effet potentiellement mitogène des progestatifs au niveau du tissu mammaire, née à partir d'articles très contestés au plan scientifique, est une autre explication.

Il n'en demeure pas moins que les habitudes sont différentes en Europe où l'on dispose d'une très grande variété de progestatifs, avec au moins 3 grands types de molécules pouvant répondre à un éventail de besoins différents selon la nature et l'intensité des symptômes, et où les progestatifs sont largement utilisés :

- à dose antigonadotrope en contraception lorsqu'existent des contre-indications aux œstrogènes de synthèse,
- dans les tests de freinage des kystes ovariens à visée diagnostique (organiques ? fonctionnels ?) et thérapeutique,
- et enfin, à visée antigonadotrope et antioestrogénique dans le traitement des mastopathies bénignes (dûment authentifiées) lorsqu'elles se sont développées sur un terrain d'a- ou dysovulation avec hyperestrogénie.

On peut souhaiter que des études épidémiologiques s'attachent à déterminer si un tel traitement antigonadotrope, utilisé de façon tout à fait courante chez les femmes jeunes, et qui assurerait leur contraception, ne pourrait en outre avoir un effet protecteur sur la survenue de cancer héréditaire à la fois de l'ovaire et du sein.

Remerciements Nous adressons nos plus vifs remerciements au Dr Monique Lê, au Dr Geneviève Plu-Bureau et au Pr Jean-Christophe Thalabard pour la qualité des informations, les critiques constructives et les corrections substantielles qu'ils ont apportées à ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON D, BADZIOCH M. Combined effect of familial history and reproductive factors on breast cancer risk. *Cancer* 1989 **63** : 349-353

ANDERSON TJ, BATTERSBY S, KING RJB, MC PHERSON K, GOING JJ. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989 **20** : 1139-44

ANDRIEU N, DUFFY SW, ROHAN TE, Lê MG, LUPORSI E, GERBER M, RENAUD R, ZARIDZE DG, LIFANOVA Y, DAY NE. Familial risk abortion, and their interactive effect on the risk of breast cancer. A combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 **72** : 744-775

ANDRIEU, N, CLAVEL F, AUQUIER A, Le MG, GAIRARD B, PIANA L, BREMOND A, LANSAC J, FLAMANT R et RENAUD R. Variation in the risk of

breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors. *J Clin Epidemiol* 1993 **46** : 973-980

ANNEGERS JF, STROM H, DECKER DG, DOCKERTY MB, O'FALLON WM. Ovarian cancer : incidence and case-control study. *Cancer* 1979 **43** : 723-729

ANZAI Y, HOLINKA CF, KURAMOTO H, GURPIDE E. Stimulatory effects of 4-hydroxytamoxifen on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells (Ishikawa line). *Cancer Res* 1989 **49** : 2362-2365

ARMSTRONG BK. Estrogen therapy after the menopause - boon or bane. *Med J Aust* 1988 **148** : 213-214

ASBOE-HANSEN G. Hormonal effects on connective tissue. *Physiol Rev* 1958 **38** : 446-62

ASSELIN J, KELLY PA, CARON MG, LABRIE F. Control of hormone receptor levels and growth of 7,12-dimethylbenz(G)anthracene induced mammary tumors by estrogens, progesterone and prolactin. *Endocrinology* 1977 **101** : 666-671

BAIN C, SPEIZER FE, ROSNER B, BELANGER C, HENNEKENS CH. Family history of breast cancer as a risk indicator for the disease. *Am J Epidemiol* 1980 **111** : 301-308

BARBER HRK. Prophylaxis in ovarian cancer. *Cancer* 1993 **71** : 1529-1533

BARRAT J, LIGNIERES B de, MARPEAU L, LARUE L, FOURNIER S, NAHOUL K, LINARES G, GIORGI H, CONTESSO G. Effet in vivo de l'administration locale de progestérone sur l'activité mitotique des galactophores humains. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990 **19** : 269-74

BASSLER R. The morphology of hormone induced structural changes in female breast. *Curr Top Pathol* 1970 **53** : 1-89

BEATSON GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1986 **2** : 104-107 et 162-167

BENSON GK, COWIE AT, COX CP, FOLLEY SJ, HOSKING SD. Relative efficiency of hoexestrol and progesterone as oily solution and a crystalline suspensions in inducing mammary growth and lactation in early and late ovariectomized goats. *J Endocr* 1965 **31** : 157-64

BENSON GK, COWIE AT, COX CP, GOLDZVEIG SA. Effects of oestrone and progesterone on mammary development in the Guinea-pig. *J Endocr* 1957 **15** : 126-44

BERAL V, HANNAFORD P, KAY C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Lancet* 1988 **2** : 1331-1335

BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I, BERGSTROM R, KRUSEMO UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 221-228

- BERGKVIST L, ADAMI M, PERSSON I, HOOVER R, SCHAIRER C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989 **321** : 293-7
- BERNSTEIN L, PIKE MC, KRAILO M, HENDERSON BE. Update of the Los Angeles Study and breast cancer : 191 and 1983. In : Mann RD (eds). *Oral contraceptives and breast cancer*. London Parthenon Publishing Group 1990, 169-180
- BLACK MM, BARCLAY THC, CUTLER SJ, HANKLEY BF, ASIRE AJ. Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancers. *Cancer* 1972 **29** : 338-343
- BLACK WC, FLETCHER SW. Effects of estrogen on screening mammography : another complexity. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 627-628
- 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** : 11-17
- BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer : a case-control study. *Br J Cancer* 1989 **60** : 592-598
- BOYLE P. Epidemiology of breast cancer. *Bailliere's Clin Oncol* 1988 **2** : 1-57
- BRIAND P, LYKKESFELDT AE. Effect of estrogen and antiestrogen on the human breast cancer line MCF-7 adapted to growth at low serum concentration. *Cancer Res* 1984 **44** : 1114-1121
- BRIAND P, LYKKESFELDT AE. Long term cultivation of a human breast cancer cell line, MCF-7, in a chemically defined medium. Effect of estradiol. *Anticancer Res* 1986 **6** : 85-90
- BRINTON L, HOOVER R, FRAUMENI J. Interaction of familial and hormonal risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982 **69** : 817-822
- BRINTON LA, DALING JR, LIFF JM et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 827-835
- BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk : an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986 **54** : 825-832
- BRINTON LA, SCHAIRER C. Estrogen replacement therapy and breast cancer risk, *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 66-79
- BRINTON LA, SCHAIRER C, HOOVER RN, FRAUMENI JF. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988 **6** : 245-254
- BRINTON LA, VESSEY MP, FLAVEL R, YEATES D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981 **113** : 203
- BUSH TL, HELZLSouer KJ. Tamoxifen for the Primary Prevention of Breast Cancer : a Review and Critique of the Concept and Trial. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 233-243

BUZDAR AU. Progestins in cancer treatment. In : Stoll B.A. ed. *Endocrine Management of Cancer : Contemporary Therapy*, Karger, Basel, 1988, pp. 1-15

BYERS T, MARSCHALL J, GRAHAM S, METTLIN C, SWANSON M. A case-control of dietary and non-dietary factors in ovarian cancer. *JNCI* 1983 681-686

BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW et al. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *J Epidemiol* 1991 2 : 276-284

BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW, SCHAIRER C. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *Epidemiology* 1991 2 : 272-284

CAILLOUETTE JC, KOEHLER AL. Phasic contraceptive pills and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1987 156 : 1538-1542

CALAF G, MARTINEZ F, RUSSO IH et al. Age related variations in growth kinetics of primary human breast cell cultures. *Int Res Commun System Med Sci* 1982 10 : 551-552

CARTER CL, CORLE DK, MICOZZI MS, SCHATZKIN A, TAYLOR P. A prospective study of the development of breast cancer in 16.692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988 128 : 467-477

CASAGRANDE JT, LOUIE EW, PIKE MC, ROY S, ROSS RK, HENSEN BE. « Incessant Ovulation » and ovarian cancer. *Lancet* 1979 2 : 170-173

CASH Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 316 : 650-655

CAULEY JA, GUTAL JP, KULLER LH, LEDONNE D, POWELL JC. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989 132 : 1120-1131

CHALBOS D, VIGNON F, KEYDAR I, ROCHEFORT H. Estrogens stimulate cell proliferation and induce secretory proteins in a human breast cancer cell line (T47D). *J Clin Endocrinol Metab* 1982 55 : 276-283

CHANG KJ, FOURNIER S, LEE TITY, de LIGNIERES B, LINARES G. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995 63 : 785-791

CHILVERS CED, SMITH SJ, and members of the UK National Case-Control Study Group. The effect of patterns of oral contraceptive use on breast cancer risk in young women. *Br J Cancer* 1994 67 : 922-923

CHING CK, SMITH PG, LONG RG. Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992 339 : 940

CHOMETTE G, AURIOL M, TRANBALOC P, GOMPEL A, MALET C, KUTTENN F. Effect of estradiol and promegestone on human breast cell cultures. An ultrastructural study. *Path Res Pract* 1986 181 : 273-279

CHOMETTE G, GOMPEL A, MALET C, TRANBALOC P, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Les cellules épithéliales du sein humain normal en culture. Aspects ultrastructuraux et leurs variations sous l'effet d'actions hormonales (estradiol, prolactine). *Arch Anat Cytol Path* 1985 33 : 31-38

CLARKE CL, SUTHERLAND RL. Progestin regulation of cellular proliferation : Update 1993. *Endocr Rev* 1993 1 : 132-5

COHEN I, BEYTH Y, TEPPER R, SHAPIRA J, ZAHEL Y, FIGER A, CORDOBA M, YIGAEL D, ALTARAS MM. Ovarian tumors in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996 60 : 54-58

COLDITZ GA, for the Nurses'Health Study Research Group. Oral contraceptives use and mortality during 12 years of follow-up : The Nurses'Health Study. *Ann Intern Med* 1994 120 : 821-826

COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer : Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 148 : 1473-1480

COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER D, WILLETT WC, MANSON JE, STAMPFER MJ, HENNEKENS Ch, ROSNER B, SPEIZER FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995 332 : 1589-1593

COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 88 : 365-371

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 346 : 1713-1727

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast Cancer and hormonal contraceptives : Further results. *Contraception* 1996 54 : 1s-106s

CONARD J, DE LIGNIERES B, BASDEVANT A. La contraception hormonale. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine eds. *Médecine de la reproduction et gynécologie endocrinienne*. Flammarion, Paris, 3^e éd., 1997, pp. 515-527

CONN PM, CROWLEY WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *N Engl J Med* 1991 324 : 93-103

COULAN CB, ANNERGERS JF. Chronic anovulation may increase postmenopausal breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 1983 249 : 445-447

COWAN LD, GORDIS L, TONASCIA JA, JONES GS. Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 1981 114 : 209-217

CRAMER DW, HUTCHINSON GB, WELCH WR, SCULLY RE, RYAN KJ. Determinants of ovarian cancer. I. Reproductive experience and family history. *J Natl Cancer Inst* 1983 71 : 711-716

CRAMER DW, HUTCHISON GB, WELCH WR, SCULLY RE, KNAPP RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982 **307** : 1047-1051

CRAMER DW, WELCH WR. Determinants of ovarian cancer risk II Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983 **71** : 717-721

CRIQUI MH, SUAREZ L, BARRETT-CONNOR E, MCPHILLIPS J, WINGARD DL, GARBARD C. Postmenopausal estrogen use and mortality. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 606-614

CURTIS RE, BOICE JD Jr, SHRINER DA, HANKEY BF, FRAUMENI JF Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 832-834

CUZICK J, WANG DY, BULBROOK RD. The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986 **i** : 83-86

DALY E, ROCHE M, BARLOW D, GRAY A, MCPHERSON K, VESSEY M. HRT : An analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992 **48** : 368-400

DAVIDSON NE. Tamoxifen : Panacea or Pandora's box ? *N Engl J Med* 1992 **326** : 885-886

DE MOUZON J, COHEN J, SPIRA A. Cancer de l'ovaire et traitement de l'infécondité. A propos de l'article de Whittemore et coll. *Contracept Fertil Sex* 1993 **21** : 566-570

DELGADO-RODRIGUEZ, SILLERO-ARENAS M, RODRIGUEZ-CONTRERAS R, LOPEZ-GIGOSOS R, GALVEZ-VARGAS R. Oral contraceptives and breast cancer : A meta-analysis. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1991 **39** : 165-181

DERICKS-TAN JSE, KROG W, AKTORIES K et al. Dose-dependent inhibition by oral contraceptives of the pituitary to release LH and FSH in response to stimulation with LH-RH+. *Contraception* 1976 **14** : 171-181

DETCEUF M, KUTTENN F. Hyperestrogénie sous contraception par micropilule progestative. *Contraception - Fertilité - Stérilité* 1982 **10** : 377-380

DI SAlA Ph J, GROSEN EA, KUROSAKI T, GILDEA M, COWAN B, ANTON-CULVER H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors : A cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 **174** : 1494-1498

DIX CJ, JORDAN VC. Subcellular effects of monohydroxytamoxifen in the rat uterus : steroid receptors and mitosis. *J Endocr* 1980 **85** : 393-404

DUPONT WD, PAGE DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 769-779

DUPONT WD, PAGE DL. Menopause estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 67-72

DUPONT WD, PAGE DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 **312** : 146-51

DUPONT WD, PAGE DL, ROGERS LW, PARL FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989 **63** : 948-957

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992 **339** : 1-15

ECKERT RL, KATZENELLENBOGEN BS. Effects of estrogens and antiestrogens on estrogen receptor dynamics and the induction of progesterone receptor in MCR-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1982 **42** : 139-144

EISEN MJ. The occurrence of benign and malignant mammary lesions in rats treated with crystalline estrogen. *Cancer Res* 1942 **2** : 632-44

ERNSTER VL, BUSH TL, HOGGINS GR et al. Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use. *Prev Med* 1988 **17** : 201-223

ESPIE M. Chimioprévention des cancers. *Bull Cancer* 1995 **82** : 181s-185s

EWERT M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark, *Int J Cancer* 1988 **42** : 832-838

FAREWELL VI. The combined effect of breast cancer risk factors. *Cancer* 1977 **40** : 931-936

FATHALLA MF. Factors in the causation and incidence of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1972 **27** : 751-768

FATHALLA MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia ? (Letter) *Lancet* 1971 **2** : 163

FENTIMAN IS. The endocrine prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989 **60** : 12-14

FENTIMAN IS. Breast cancer prevention with tamoxifen. *Eur J Cancer* 1990 **26** : 655-656

FENTIMAN IS, CALEFFI M, RODIN A et al. Bone mineral content of women receiving tamoxifen for mastalgia. *Br J Cancer* 1988 **60** : 262-264

FERGUSON D.P, 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

FISHEL S, JACKSON P. Follicular stimulation for high tech pregnancies : are we playing it safe ? *Br Med J* 1989 **299** : 309-311

FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK, FISHER ER, WICKERHAM DL, CRONIN WM. Other NSABP Contributors. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients : Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 527-537

FNLCC : Recommandations concernant les essais de prévention médicamenteuse dans le cancer du sein. *Centres* 1994 **45** : 1-2

FORNANDER T, RUTQVIST LE, CEDERMARK B et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer : occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989 **1** : 117-119

FOURNIER S, BRIHMAT F, DURAND JC, STERKERS N, MARTIN PM, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, a marker of breast cancer hormone dependency. *Cancer Res* 1985 **45** : 2895-99

FOURNIER S, KUTTENN F, DE CICCIO N, BAUDOT N, MALET C, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 **55** : 428-33

FRANCESCHI S, LA VECCHIA C, HELMRICH SP, MANGIONI C, TOGNONI G. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Italy. *Am J Epidemiol* 1982 **115** : 714-719

FRANCESCHI S, PARAZZINI F, NEGRI E. et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer : III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991 **49** : 61-65

FUGH-BERMAN A, EPSTEIN S. Should healthy women take tamoxifen ? *N Engl J Med* 1992 a, **327** : 1596-1597

FUGH-BERMAN A, EPSTEIN S. Tamoxifen : disease prevention or disease substitution ? *Lancet* 1992 b **340** : 1143-1145

GALLAGER HS, MARTIN JE. Early phases in the development of risk cancer. *Cancer* 1969 **24** : 1170-1178

GAMBRELL RD, MAIER RC, SANDERS BI. Decreased incidence of breast cancer in post-menopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983 **62** : 435-443

GANZ PA, DAY R, WARE JE Jr, REDMOND C, RISHER B. Base-line quality-of-life assessment in the national surgical adjuvant breast and bowel project breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1372-1382

GARDNER WU. Tumorigenesis in transplanted irradiated and non-irradiated ovaries. *J Natl Cancer Inst* 1961 **26** : 829-854

GOLDMAN L, TOSTESON A.N.A. Uncertainty about postmenopausal estrogen. *N Engl J Med* 1991 **325** : 800-802

GOMPEL A, CHOMETTE G, MALET C, SPRITZER P, PAVY B, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol-progestin interaction in normal human breast cells in culture. Ultrastructural studies. *Breast Diseases* 1985 **1** : 149-56

GOMPEL A. Inducteurs de l'ovulation. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine eds. *Médecine de la reproduction et gynécologie médicale*. Flammarion, Paris, 3^e éd., 1997, pp. 604-615

GOMPEL A, KUTTENN F, DE KERVASDOUÉ A, SITRUK-WARE R. Rôle de la composition des contraceptifs oraux dans la survenue des mastopathies bénignes. In : R. Renaud et B. Gairard (eds.). *Contraception et Sein*. Masson, Paris, 1983b, pp. 56-62

GOMPEL A, KUTTENN F. Minipilules estroprogestatives et hyperestrogénie. *Gynécologie* 1983a **34** : 21

GOMPEL A, MALET C, SPRITZER P, LALARDRIE JP, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Progesterin effect on cell proliferation and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 **63** : 1174-80

GOTTARDIS M, ERTURK E, ROSE DP. Effects of progesterone administration on N-Nitrosomethyl urea-induced rat mammary carcinogenesis. *Eur J Clin Oncol* 1985 **19** : 1479-84

GOTTARDIS M, ERTURK F, ROSE DP. Effects of progesterone administration on N Nitrosomethyl urea-induced rat mammary carcinogenesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983 **19** : 1479-1484

GOTTARDIS MM, ROBINSON SP, SATYASWAROOP PG, JORDAN VC. Contrasting actions of Tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res* 1988, **48** : 812-815

GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, FOX CS, BLACK D, ETTINGER B, ERNSTER VL, CUMMINGS SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Medicine* 1992 **117** : 1016-1037

GREENBLATT RB. Progestational agents in clinical practice. *Med Sci* 1967 **18** : 37

GRIMES DA. The safety of oral contraceptives : Epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992 **166** : 1950-1954

GRIMES DA, ECONOMY KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1995 **172** : 227-235

GRIMES DA, HUGHES JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989 **73** : 1037-1039

GRIMES DA. Progestins, breast cancer, and the limitations of epidemiology. *Fertil. Steril*, 1992 **57** : 492-494

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994 **83** : 419-424

GRUBBS CJ, FARNELL DR, HILL DL, McDONOUGH KC. Chemo-prevention of N-Nitro-N-methylurea-induced mammary cancers by pretreatment with 17 β -estradiol and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1985 **74** : 927-30

GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 **43** : 559-56892

GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990 **43** : 359-368

HAN XL, LIEHR JG. Induction of covalent DNA adducts in rodents by tamoxifen. *Cancer Res* 1992 **53** : 1360-1363

HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995 **76** : 284-290

HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ, SPENCER T.L, ROSNER B. and STAMPFER MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 708-714

HANNAFORD PC. Combined oral contraceptives : Do we know all of their effects ? *Contraception* 1995b **51** : 325-327

HANNAFORD P.C, GOLDZIEHER JW. Are low-dose oral contraceptives safer and better ? *Am J Obstet Gynecol* 1995a **172** : 1948-1950

HARD GC, IATROPOULOS MJ, JORDANS K, RADI L, KALTENBERG OP, IMONDI AR, WILLIAMS GM. Major difference in the hepatocarcinogenicity and DNA adduct forming ability between toremifene and tamoxifen in female Crl : CD (BR) rats. *Cancer Res* 1993 **53** : 4534-4541

HARDELL L. Pelvic irradiation and tamoxifen as risk factors for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988a **11** : 1432

HARDELL L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988b **2** : 563

HARLAP S Oral contraceptives and breast cancer. Cause and effect ? *J Reprod Med* 1991 **36** : 374-395

HARLOW BL, WEISS NS, ROTH GJ, CHU J, DALING JR. Case-control study of borderline ovarian tumors : reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res* 1988 **48** : 5849-5852

HARTGE P. WHITTEMORE AS, ITNYRE J, MCGOWAN L. CRAMER D, and the Collaborative ovarian cancer group. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 1994 **84** : 760-764

HARTGE P, SCHIFFMAN MH, HOOVER R, MCGOWAN L, LESHER L, NORRIS HJ. A case control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989 **161** : 10-16

360 HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 75-78

HENDERSON BE, ROSS RK, BERNSTEIN L. Estrogens as a cause of human cancer : the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1988 **48** : 246-253

HENDERSON BE, ROSS RK, LOBO RA, PIKE MC, MACK TM. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1988 **49** : 9S-15S

HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993 **259** : 633-638

HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC, CASAGRANDE JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982 **42** : 3232

HIATT RA, BAWOL R, FRIEDMAN GD, HOOVER R. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984 **4** : 139-144

HILDRETH NG, KELSEY JL, LI VOLS VA et al. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 1981 **114** : 398-405

HIRAYAMA T, WYNDER EL. Study of epidemiology of cancer of the breast : influence of hysterectomy. *Cancer* 1962 **15** : 28-38

HORWITZ KB, FREIBENBERG GR. Growth inhibition and increase of insulin receptors in antiestrogen-resistant T47Dco human breast cancer cells by progestins = implications for endocrine therapies. *Cancer Res* 1985a **45** : 167-73

HORWITZ KB, KOSEKI Y, MC GUIRE WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer : role of estradiol and antiestrogen. *Endocrinology* 1978 **103** : 1742-1751

HORWITZ KB, WELL I, SEDLACEK SM, D'ARVILLE CN. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer : a review. *Rec Prog Horm Res* 1985b **41** : 249-316

HOUGHTON J, RILEY D, BAUM M. The Nolvadex Adjuvant Trial Organization (NATO) and the Cancer Research Campaign (CRC) trials of adjuvant tamoxifen therapy. In : V.C. Jordan (ed.) *Long-Term Antihormonal Therapy for Breast Cancer*. Madison, WI : University Wisconsin Press, in press

HULKA BS. Hormone-replacement therapy and the risk of breast cancer. *C.A* 1990 **40** : 289-296

HUNT K, VESSEY M, MCPHERSON K, COLEMAN M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 **94** : 620-635

HUSEBY RA, MALONEY TM, MAC GRATH CM. Evidence for direct growth-stimulating effect of estradiol on human MCF-7 cells in vitro. *Cancer Res* 1984 **44** : 2654-2659

IFFS, Fertility drugs and ovarian cancer. *Fertil Steril* 1993a **60** : 406-408

IFFS, Risque de cancer de l'ovaire associé aux traitements de l'infertilité. Analyse critique d'un groupe d'experts réunis à l'initiative de l'IFFS. *Contracept Fertil Sex* 1993b **21** : 713-716

INO Y, WOLF DM, LANGAN-FAHEY SM, JOHNSON DA, RICCHIO M, THOMPSON ME, JORDAN VC. Reversible control of oestradiol stimulated growth of MCF-7 tumours by tamoxifen in the athymic mouse. *Br J Cancer* 1991 **64** : 1019-1024

INOH A, KAMIYA K, FUJII Y, YOKORO K. Protective effects of progesterone and tamoxifen in estrogen induced mammary carcinogenesis in ovariectomized W/Fu rats. *Jpn Cancer Res (Gann)* 1985 **76** : 699-704

IRWIN KL, LEE NC, PETERSON HB et al. Hysterectomy, tubal sterilization, and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **127** : 1192

JANERICH DT, POLEDNAK AP, GLEBATIS DM et al. Breast cancer and oral contraceptive use : a case-control study. *J Chron Dis* 1983 **36** : 639-646

JENG MH, PARKER CJ, JORDAN VC. Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res* 1992 **52** : 6539-6546

JICK H, WALKER AM, WATKINS RN et al. Replacement estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980 **112** : 586-594

JICK SS, WALKER AM, STERGACHIS A et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989 **59** : 618-621

JORDAN CV. Tamoxifen and Tumorigenicity : a Predictable Concern. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 623-626

JORDAN VC. Alternate antiestrogens and approaches to the prevention of breast cancer. *J Cell Biochem (Suppl)* 1995 **22** : 51-57

JORDAN VC, LABABIDI MK, LANGAN-FAHEY S. Suppression of mouse mammary tumorigenesis by long-term tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991 **83** : 492-496

JORDAN VC, MURPHY CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as anti-tumor agents. *Endocr Rev* 1990, **11** : 578-601

KAUFMAN DW, MILLER DR, ROSENBERG L et al. Noncontraceptive estrogen use and risk of breast cancer. *JAMA* 1984 **252** : 63-67

KAUFMAN DW, PALMER JR, de MOUZON J, ROSENBERG L, STOLLEY PD, WARSHAUER ME, ZAUBER AG, SHAPIRO S. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer : results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol* 1991 **134** : 1375-1385

KELSEY JL, BERKOWITZ GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988 **48** : 5615-5623

KELSEY JL, GAMMON MD, JOHN EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 36-47

KELSEY JL, HOLFORD TR, WHITE C et al. Oral contraceptives and breast disease. An epidemiological study. *Am J Epidemiol* 1978 **107** : 236-244

KERBER RA, SLATTERY ML. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah population database. *Arch Intern Med* 1995 **155** : 905-912

KLEDZIK GS, BRADLEY CJ, METTES J. Reduction of carcinogen induced mammary cancer. Incidence in rats by early treatment with hormones or drugs. *Cancer Res* 1974 **34** : 2953-2956

KORENMAN SG. The endocrinology of breast cancer. *Cancer* 1980 **46** : 874-878

KUMAR R, SUKUMAR S, BARBACID M. Activation of *ras* oncogenes preceding the onset of neoplasia. *Science* 1990 **248** : 1101-1104

KUTTENN F, FOURNIER S, DURAND JC, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol and progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 **52** : 1225-9

KUTTENN F, FOURNIER S, SITRUK-WARE R, MARTIN P, MAUVAIS-JARVIS P. Progesterone insufficiency in benign breast disease. In : A. Angeli, H.L. Bradlow, L. Dogliotti (eds), *Endocrinology of Cystic Breast Disease*. Raven Press, New York 1983, 231-252

KUTTENN F, GOMPEL A, MALET C, LEYGUE E, BAUDOT N, PLU G, THALABARD JC, MAUVAIS-JARVIS P. The influence of steroid hormones and antihormones on the growth and differentiation of normal human breast cells in culture. In : J. Li, S. Nandi and S.A. Li (eds), *Hormonal Carcinogenesis* Springer-Verlag Publ, New York, 1992, pp. 145-156

KUTTENN F, MALET C, GOMPEL A, MAUVAIS-JARVIS P. Antiœstrogènes et prolifération cellulaire mammaire normale humaine. In : Y. Bouchet, J. Mouriquand, M. Favier, C. Juvin (eds) *Progrès en Pathologie Mammaire*. X^e Jour. Soc. Franç. Sœnologie, Masson, Paris, 1989, pp. 182-190

KUTTENN F, MALET C, LEYGUE E, GOMPEL A, GOL R, BAUDOT N, LOUIS-SYLVESTRE C, SOQUET L, MAUVAIS-JARVIS P. Antiœstrogen action of progestogens on human breast cells. 7th Int. Cong. on the Menopause. Stockholm June 20-24, 1993. In : *The modern management of the menopause. A perspective for the 21th century*. Parthenon Publ, 1994, 419-433

KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Concentration intratumorale et métabolisme du 4-hydroxytamoxifène après administration percutanée au niveau mammaire. *C R Acad Sci (Paris)* 1985 Série III **300** : 457-462

KUTTENN F, MOUFFAREGE A, MAUVAIS-JARVIS P. Bases hormonales de la contraception progestative discontinue. *Nouv Presse Med* 1978 **7** : 3109-3113

KUTTENN F. Ne pas prescrire le tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein. *Prescrire* 1994 **14** : 357-359

KUTTENN F, SAEZ S, SASCO L. Cancer du sein. Quelle prévention ? *Le Monde* du 16 juin 1993, p. 17 et 19

KUTTENN F, THALABARD JC, PLU G, MAUVAIS-JARVIS P. Facteurs de risques hormonaux du cancer du sein. *Bull Cancer* 1990 **77** : 31s-38s

LA VECCHIA C, DECARLI A, PARAZIINI F, GENTILE A, LIBERATI C, FRANCESCHI S. Non contraceptive oestrogens and the risk of breast cancer in women. *Int J Cancer* 1986 **38** : 853-858

LA VECCHIA C, DECARLI A, FASOLI M et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract : interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986 **54** : 311-317

LACASSAGNE MA. Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle soumise à des injections de folliculine. *CR Acad Sci (Paris)* 1932 **195** : 630

LAHTI E, BLANCO G, KAUPPILA A, APAJA-SARKKINEN M, TASKINEN PJ, LAATIKAINEN T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993 **81** : 660-664

LAIDLAW IJ, CLARKE RB, HOWEL A, OWEN AWMC, POTTEN CS, ANDERSON E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995 **136** : 164-171

LAYA MB, LARSON EB, TAPLIN SH, WHITE E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 643-649

LÉ MG, HILL C, KRAMAR A, FLAMANT R. Alcoholic beverage consumption and breast cancer in a french case-control study. *Am J Epidemiol* 1984 **120** : 350-357

LEE NC, ROSERO-BIXBY L, OBERLE MW et al. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 1987 **79** : 1247-1254

LERNER LJ, JORDAN VC. Development of antiestrogens and their use in breast cancer : Eight Cain memorial award lecture. *Cancer Res* 1990 **50** : 4177-4189

LILIENFELD AM. The Epidemiology of Breast Cancer. *Cancer Res* 1963 **23** : 1503-1513

LIPPMAN ME, BOLAN G, HUFF K. The effects of estrogens and antiestrogens on hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1976 **36** : 4595-4601

LONGMAN SM, BUEHRING GC. Oral contraceptives and breast cancer. In vitro effect of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987 **59** : 281-287

LONGNECKER MP, BERLIN JA, ORZA MJ et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988 **260** : 652

LONGSTAFF S, SIGURDSSON H, O'KEEFE M, OGSTON S, PREECE P. A controlled study of the ocular effects of tamoxifen in conventional dosage in the treatment of breast carcinoma. *J Cancer Clin Oncol* 1989 **25** : 1805-1808

- LOPES P, MENSIER A, LAURENT FX, LABORDE O, SAGOT P, JEAN M, BARRIERE P. Cancer de l'ovaire et procréation médicalement assistée. *Contracept Fertil Sex* 1993a **21** : 412-415
- LOPES P, MENSIER A. Ovarian cancer and assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993b **51** : 171-173
- LOVE RR. Approaches to the Prevention of Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995 **80** : 1757-1760
- LOVE RR. Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990 **82** : 18-21
- LOVE RR. The national surgical adjuvant breast project (NSABP) breast cancer prevention trial revisited. *J Natl Cancer Inst* 1993 **2** : 403-407
- LOVE RR, NEWCOMB PA, WIEBE DA et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990 **82** : 1327-1332
- LUFKIN EG, CARPENTER PC, ORY SJ, MALKASIAN GD, EDMONSON JH. Estrogen replacement therapy : current recommendations. *Mayo Clin Proc* 1988 **27** : 201-223
- LUND E, COOPER GS. Childbearing and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1995 **345** : 317-318
- LUND E, MEIRIK O, ADAMI HO et al. Oral contraceptive use and premenopausal breast cancer in Sweden and Norway : possible effects of different pattern of use. *Int J Epidemiol* 1989 **18** : 527-532
- LUNDGREN S. Progestins in breast cancer treatment. *Acta Oncol* 1992 **31** : 709-722
- LYONS WR, MCGINTY DR. Effects of estrone and progesterone on male rabbit mammary glands. I Varying doses of progesterone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941 **48** : 83-9
- MAC MAHON B, COLE P, BROWN J. Etiology of human breast cancer. A review. *J Natl Cancer Inst* 1973 **50** : 21-42
- MAC MAHON B, FEINLIEB M. Breast cancer in relation to nursing and menopausal history. *J Natl Cancer Inst* 1960 **24** : 733-753
- MAGNUSSON C, HOLMBERG L, NORDEN T, LINDGREN A, PERSSON I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res* 1996 **38** : 325-334
- MAGRIPLES U, NAFTOLIN F, SCHWARTZ PE, CARCANGIU ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 **11** : 485-490
- MALET C, GOMPEL A, SPRITZER P, BRICOUT N, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture. *Cancer Res* 1988 **48** : 7193-7199

MALET C, GOMPEL A, YANEVA H, CREN H, FIDJI N, MOWSZOWICZ I, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol and progesterone receptors in culture normal human breast epithelial cells and fibroblasts = immunocytochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 **73** : 8-17

MALONE KE, DALING JR, WEISS NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 80-97

MARSHALL E. Tamoxifen : hanging in the balance. *Science* 1994 **264** : 1524

MARSHALL E. Tamoxifen's trials and tribulations. *Science* 1995a **270** : 910

MARSHALL E. Long-term tamoxifen trial halted. *Science* 1995b **270** : 1562

MAUDELONDE T, LAVAUD P, SALAZAR G, LAFFARGUE F, ROCHEFORT H. Progestin treatment depresses estrogen receptor but not cathepsin D levels in needle aspirates of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1991 **19** : 95-102

MAUVAIS-JARVIS P, GOMPEL A. La prévention hormonale du cancer du sein. In : *Hormones et sein : en amont du cancer*. Eds Flammarion, Médecine-Sciences, 1989, pp. 113-148

MAUVAIS-JARVIS P, BAUDOT N, CASTAIGNE D et al. Trans-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast. *Cancer Res* 1986 **46** : 1521-1525

MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F. Benign Breast Diseases. In : CV Bardin (ed), *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Mosby Publ., St-Louis, 1994, pp. 364-370

MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, GOMPEL A, BENOTMANE A. Action antiestrogène de la progestérone dans le sein. *Path Biol* 1987 **35** : 1081-1086

MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, GOMPEL A. Estradiol-progesterone interaction in normal and pathological breast cells. In : *Endocrinology of the breast : Basic and Clinical aspects*. *Ann NY Acad Sci* 1986 **464** : 152-67

MAUVAIS-JARVIS P, SITRUK-WARE R, KUTTENN F, STERKERS N. Luteal phase insufficiency : A common pathophysiological factor in development of benign and malignant breast diseases. In : RD Bulbrook and DJ Taylor (eds), *Commentaries on Research in Breast Disease*, 1979, pp. 25-59 (New York, Alan R Liss Inc.)

MC DONALD CC, ALEXANDER FE, WHYTE BW, FORREST AP, STEWART HJ. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomized trial. *Br Med J* 1995 **311** : 977-980

MC DONALD CC, STEWART HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. *Br Med J* 1991 **303** : 435-437

MC GUIRE WL, HORWITZ KB. Actions of estrogens and antiestrogens in human breast cancer cells. In : GH Sato, P Ross (eds), *Hormones and Cell Culture*, Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation. Cold Spring Harbor, NY Book B 1979, pp. 937-947

MCGOWAN L, DAVIS RH. Intrasplenic ovarian grafts in Syrian hamsters and peritoneal fluid cellular distribution. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970 **134** : 507-509

MCGOWAN L, PARENT L, LEDNAR W, NORRIS HJ. The woman at risk for developing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1979 **7** : 325-344

MCPHERSON K, VESSEY MP, NEIL A et al. Early oral contraceptive use and breast cancer : results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987 **56** : 653-660

MEIRIK O, LUND E, ADAMI HO et al. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet* 1986 **2** : 650-654

MILLER AB, HOME GR, SHERMAN GJ, LINDSAY JP, YAFFÉ MJ, DINNER PJ, RISCH HA, PRESTON DL. Mortality from breast cancer after irradiations during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1285-9

MILLER DR, ROSENBERG L, KAUFMAN DW et al. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1986 **68** : 863-868

MILLER DR, ROSENBERG L, KAUFMAN DW et al. Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use : new findings. *Am J Epidemiol* 1989 **129** : 269-280

MOOLGAVKAR SH, DAY NE, STEVENS RC. Two-stage model for carcinogenesis : epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1980 **65** : 559-69

MURPHY LC, MURPHY LJ, DUBIK D, BELL GI, SHIU RPC. Epidermal growth factor gene expression in human breast cancer cells : regulation of expression by progestins. *Cancer Res* 1988 **48** : 4555-4560.

MURPHY LJ, DOTZLAW H. Endogenous growth factor expression in T47D human breast cancer cells, associated with reduced sensitivity to antiproliferative effects of progestins and antiprogestins. *Cancer Res* 1989 **49** : 599

MUSGROVE EA, LEE CSL, SUTHERLAND RL. Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of Transforming Growth Factor α_1 , Epidermal Growth Factor receptor, c-fos and c-myc genes. *Mol Cell Biol* 1991 **11** : 5032-43

NACHTIGALL MJ, SMILEN SW, NACHTIGALL RD, NACHTIGALL RH, NACHTIGALL LE. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 827-830

NAMER M, SERIN D, FERRERO JM. La prévention des cancers du sein par le tamoxifène est-elle possible ? *Bull Cancer* 1995 **82** : 155s-167s

NAROD SA, GOLDFAR D, CANNON-ALBRIGHT L, WEBER B, MOSLEHI R, IVES E, LENOIR G, LYNCH H. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995 **64** : 394-398

NASCA PC, GREENWALD P, CHOROST S, RICHART R, CAPUTO T. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 1984 **119** : 705-713.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). NSABP Protocol P1. *A clinical trial to determine the worth of tamoxifen for preventing breast cancer*. Pittsburgh PA. NSABP Operations Center 1992.

NAYFIELD SG, KARP JE, FORD LG et al. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991 **83** : 1450-1459

NEGRI E, FRANCESCHI S, TZONOU A, BOOTH M, LA VECCHIA C, PARAZZINI F et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies I Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991 **49** : 50-56

NEWHOUSE ML, PEARSON RM, FULLERTON JM, BOESEN EAM, SHANNON HS. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med* 1977 **31** : 148-153

NISSSEN-MEYER R. Primary breast cancer : the effect of primary ovarian irradiation. *Ann Oncol* 1991 **2** : 343-6

NOMURA AMY, KOLONEL LN, HIROHATA T, LEE J. The association of replacement estrogens with breast cancer. *Int J Cancer* 1986 **37** : 49-53

OLSSON H. Oral contraceptives and breast cancer : a review. *Acta Oncol* 1989 **28** : 849-863

OLSSON H, MOLLER TR, RANSTAM J. Early oral contraceptive use and breast cancer among premenopausal women : final report from a study in southern Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1989 **81** : 1000-1004

OLSSON H, OLSSON ML, KRISTOFFERSSON U et al. Risk factors of breast cancer in relation to a family history of breast cancer in southern Sweden. In : Muller, Weber (Eds). *Familial Cancer*. Basel, Springer-Verlag, pp. 1985, 34-45

OSBORNE CK, BOLDT DH, CLARK GM, TRENT JM. Effect of tamoxifen in human breast cancer cell kinetics : accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer Res* 1983 **43** : 3583-3586

OZELLO L, SPEER FD. The mucopolysaccharides in the normal and diseased breast. Their distribution and significance. *Am J Path* 1958 **34** : 993-1009

PAFFENBARGER RS Jr, FASAL E, SIMMONS ME et al. Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. *Cancer* 1977 **39** : 1887-1891

PAFFENBARGER RS Jr, KAMPERT JB, CHANG HG. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol* 1980 **112** : 258-268

PALMER JR, ROSENBERG L, CLARKE EA, MILLER DR, SHAPIRO S. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy : results from the Toronto breast cancer study. *Am J Epidemiol* 1991 **134** : 1386-1395

- PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E, BOCCIOLOONE L, FEDELE L, FRANCESCHI S. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer : an Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1991 **27** : 594-598
- PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E, FRANCESCHI S, BOCCIOLOONE L. Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with family history of the disease. *Int J Cancer* 1992 **51** : 677-681
- PATHAK DN, BODELL WJ. DNA adduct formation by tamoxifen with rat and human liver microsomal activation systems. *Carcinogenesis* 1994 **15** : 529-532
- PAUL C, SKEGG DC, SPEARS GF et al. Oral contraceptives and breast cancer : a national study. *Br Med J* 1986 **293** : 723-726
- PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995 **273** : 199-208
- PERSSON L, YUEN J, BERGKVIST L et al. Combined oestrogen-progestogen replacement and breast cancer risk. *Lancet* 1992 **340** : 1044
- PIKE MC, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981 **43** : 72-76
- PIKE MC, HENDERSON BE, KRAILO MD, DUKE A, ROY S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives : possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983 **ii** : 926-930
- PIPER JM, KENNEDY DL. Oral contraceptives in the United States : trends in content and potency. *Int J Epidemiol* 1987 **16** : 215-221
- PLU-BUREAU G. Contraception orale et risque de cancer : aspects épidémiologiques des cancers mammaires et gynécologiques. *Rev Prat* 1995 **45** : 2441-2444
- PLU-BUREAU G, LÊ M, 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** : 270-277
- PLU-BUREAU G, LÊ MG. Contraception orale et risque de cancer du sein. *Contracept Fertil Sex* 1997 **25** : 301-305
- PLU-BUREAU G, THALABARD JC, SITRUK-WARE R, ASSELAIN B, MAUVAIS-JARVIS P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility : results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992 **65** : 945-949
- PLU-BUREAU G. Traitement de la ménopause et cancer du sein : Aspects épidémiologiques. *Rev Prat (Paris)* 1993 **43** : 2614-2618
- POTTEN CS, WATSON RJ, WILLIMAS GT, TICKLE S, ROBERTS SA, HARRIS M, HOWELL A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity on the normal human breast. *Br J Cancer* 1988 **258** : 163-70
- POWLES TJ, HARDY JR, ASHLEY SE. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989 **60** : 126-131

POWLES TJ, HICKISH T. Breast cancer response to hormone replacement therapy withdrawal. *Lancet* 1995 **345** : 1442

PRUDHOMME JF, MALET C, GOMPÉL A, LALARDRIE JP, OCHOA C, BOUÉ A, MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast epithelial cell and fibroblast cultures. *Endocrinology* 1984 **114** : 1483-9

PUJOL H, GIRAULT J, ROUANET P, FOURNIER S, GRENIER J, SIMONY J, FOURTILLAN JB, PUJOL JL. Phase I study of percutaneous 4-hydroxytamoxifen with analyses of 4-hydroxytamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 **36** : 493-498

PURDIE D, GREEN A, BAIN C et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer : An Australian case-control study. *Int J Cancer* 1995 **62** : 678-684

RAMCHARAN S, PELLEGRIN FA, RAY R, HSU JP. *The Walnut Creek contraceptive drug study : a prospective study of the side effects of oral contraceptives*. Bethesda : National Institute of Child Health and Human Development, 1981, III US government printing office, Washington DC

RAVDIN PE, FRITZ NF, TORMEY DC et al. Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer Res* 1988 **48** : 1026-1029

RAVNIHAR B, PRIMIC ZAKELJ M, KOSMELJ K et al. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 1988 **35** : 109-121

REICHMAN ME, JUDD JT, LONGCOPE C et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentration in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 722-727

RISCH HA, HOWE GR. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan : a record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994 **139** : 670-683

RISCH HA, MARRETT LD, HOWE GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994 **140** : 585-597

RISCH HA, WEISS NS, LYON JL et al. Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1983 **117** : 128-139

ROCHEFORT H, MAUDELONDE Th. *Les antiestrogènes*. Flammarion, Med/Sci Paris, 1989

ROMIEU I, BERLIN JA, COLDITZ G. Oral contraceptives and breast cancer : review and meta-analysis. *Cancer* 1990 **66** : 2253-2263

RON E, LUNENFELD B, MEUCZER J, BLUMSTEIN T, KATZ L, OELSNER G et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 780-790

- ROOKUS MA, VAN LEEUWEN FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994 **344** : 844-851
- ROSENBERG L, MILLER DR, KAUFMAN DW et al. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1984 **119** : 167-176
- ROSENBERG L, PALMER JR, ZAUBER AG et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994 **139** : 654-661
- ROSENBERG L, SHAPIRO S, SLONE D et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982 **247** : 3210-3212
- ROSENBLATT KA, THOMAS DB, NOONAN EA. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. High-dose and low dose combined oral contraceptives : protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. *Eur J Cancer* 1992 **28A** : 1872-1876
- ROSS RK, PAGANINI-HILL A, GERKINS VR et al. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer. *JAMA* 1980 **243** : 1635-1639
- ROSSING MA, DALING JR, WEISS NS, MOORE DE, SELF SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994 **331** : 771-776
- ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977 **1** : 624-626
- RUSSO IH, RUSSO J. Physiological basis of breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prevention* 1993 **3 (suppl.)** 101-111
- RUSSO J, CALAF G, ROI L et al. Influence of age and gland topography on cell kinetics of normal human breast tissue. *J Natl Cancer Inst* 1987 **78** : 413-418
- RUSSO J, RUSSO IH. Influence of differentiation and cell kinetics on the susceptibility of the rat mammary gland to carcinogenesis. *Cancer Res* 1980 **40** : 2677-2687
- RUSSO J, TAY LK, RUSSO IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogens. *Breast Cancer Res Treat* 1982 **2** : 5-73
- RUTQVIST LE, JOHANSSON H, SIGNOMKLAO T, JOHANSSON U, FORNANDER T, WILKING N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 645-651
- SAPHNER T, TORMEY DC, GRAY R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991 **9** : 286-294
- SASCO AJ. Tamoxifen : a carcinogen as a preventive agent ? *Cancer* 1991 **4** : 217
- SASCO AJ, AH-SONG R, SAEZ S, KUTTENN F. Effets secondaires médicaux d'une intervention de chimioprévention : l'exemple du tamoxifène. *Bull Cancer* 1995 **82** : 186s-206s

SATTIN RW, RUBIN GL, WEBSTER LA et al. The cancer and steroid hormone study. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985 **253** : 1908-1913

SCHAFER P, ALLEMAND H. Problèmes de Santé publique posés par la chimio-prévention des cancers. *Bull Cancer* 1995 **82** : 213s-223s

SCHAIER C, BYRNE C, KEYL PM, BRINTON LA, STURGEON SR, HOOVER RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1994 **5** : 491-500

SCHAISSON G. Utilisations thérapeutiques de la GnRH et de ses analogues. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine (eds), *Médecine de la reproduction et gynécologie médicale*. Flammarion, Paris, 1997, pp. 528-544

SCHLESSELMAN JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989 **40** : 1-38

SCHLESSELMAN JJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1990 **163** : 1379-1387

SCOTT JZ, KLETZKY OA, BRENNER PF et al. Comparison of the effects of contraceptive steroid formulations containing two doses of estrogen on pituitary function. *Fertil Steril* 1978 **30** : 141-145

SEGALOFF A. Inhibition by progesterone of radiation-estrogen-induced mammary cancer in the rat. *Cancer Res* 1973 **33** : 1136-8

SELLERS AS, KUSHI LH, POTER JD et al. Effect of family history body fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1323-1329

SERIN D. Cancer du sein : prévention primaire du cancer du sein par le tamoxifène, tentative de définition de la population cible, alternatives aux propositions anglaises. *Bull Cancer* 1995 **82** : 168s-171s

SHERMAN BM, CHAPLER FK, CRICKARD K, WYCOFF D. Endocrine consequence of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. *J Clin Invest* 1979 **64** : 398-404

SHERMAN BM, KORENMAN SG. Inadequate corpus luteum function : a patho-physiological interpretation of human breast cancer epidemiology. *Cancer* 1974 **33** : 1306-1312

SHOHAM Z. Epidemiology, etiology and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma : Where are we to-day ? *Fertil Steril* 1994 **62** : 433-448

SHU XO, BRINTON LA, GAO YT, YUAN JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989 **49** : 3670-3674

SHUSHAN A, PERETZ T, UZIELY B, LEWIN A, MOR-YOSEF S. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obst Gynecol* 1996 **174** : 141-144

SILLERO-ARENAS M, DELGADO-RODRIGUEZ M, RODRIGUEZ-CANTERAS R, BUENO-CAVANILLAS A, GALVEZ-VARGAS R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer : a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992 **79** : 286-294

SIMON R. Discovering the truth about tamoxifen : Problems of multiplicity in statistical evaluation of biomedical data. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 627-629

SIMON WE, ALBRECHT M, HANSEL M et al. Cell lines derived from human ovarian carcinomas : growth stimulation by gonadotrophic and steroid hormones. *J Natl Cancer Inst* 1983 **70** : 839-845

SITRUK-WARE R, STERKERS N, MAUVAIS-JARVIS P. Benign breast disease : Part 1 hormonal investigation. *Obst Gynecol* 1979 **53** : 457-460

SITRUK-WARE R, STERKERS N, MOWSZOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. Benign Breast Disease. I. - Hormonal investigation. *Obstet Gynecol* 1979 **53** : 457-460

SITRUK-WARE R, STERKERS N, MOWSZOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. Inadequate corpus luteal function in women with benign breast disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 **44** : 771-774

SITRUK-WARE R, THALABARD JC, BENOTMANE A, MAUVAIS-JARVIS P. Risk factors for breast fibroadenoma in young women. *Contraception* 1989 **40** : 3 251-268

SKEGG DCG. Potential for bias in case-control studies of oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **127** : 205-212

SKOLNICK MH, CANNON-ALBRIGHT LA, GOLDFAR DE, WARD JH, JAY MARSHALL C, BERRY SCHUMAN G, HOGLE H, MCWHORTER WP, WRIGHT EC, TRAN TD, BISHOP DT, KUSHNER JP, EYRE HJ. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990 **250** : 1715-1720

SPELLACY WN, KALRA PS, BUHI WC et al. Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 1980 **137** : 109-115

SPEROFF et al. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy : effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991 **164** : 165-174

SPICER DV, PIKE MC. The prevention of breast cancer through reduced ovarian steroid exposure. *Acta Oncol* 1992 **31** : 167-174

SPICER DV, PIKE MC, PIKE A, RVAE R, SHOUPE D, RICHARDSON J. Pilot trial of a gonadotropin hormone agonist with replacement hormones as a prototype contraceptive to prevent breast cancer. *Contraception* 1993 **47** : 427-444

SPICER DV, URSIN G, PARISKY YR, PEARCE JG, SHOUPE D, PIKE A, PIKE MC. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 431-436

SPIRA A, PLU-BUREAU G. *Contraceptifs oraux remboursés et non remboursés : Analyse critique*. Paris INSERM, La documentation Française, 1993

SPIRTAS R, KAUFMAN SC, ALEXANDER NJ. Fertility drugs and ovarian cancer : red alert or red herring ? *Fertil Steril* 1993 **59** : 291-293

STADEL BV, RUBIN GL, WEBSTER LA et al. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 1985 **2** : 970-973

STADEL BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975 **123** : 772-774

STAFFA JA, NEWSCHAFER CJ, JONES JK, MILLER V. Progestins and breast cancer : An epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992 **57** : 473-491

STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, MANSON JE, ROSNER B, SPEIZER FE, HENNEKENS CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-Year Follow-up from the Nurses'Health Study. *N Engl J Med* 1991 **325** : 756-762

STANFORD JL, BRINTON LA, HOOVER RN. Oral contraceptives and breast cancer : results from an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1989 **60** : 375-381

STANFORD JL, THOMAS DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 98-107

STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LE, DALING JR, HABEL LA, ROSSING MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995 **274** : 137-142

STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991 **265** : 1985-1990

STOLL BA. Can oral contraceptives reduce breast cancer risk ? In : BA Stoll (ed), *Women at high risk to breast cancer*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Acad. Publ., 1989, pp. 85-94

STOLL BA. Defining breast cancer prevention. In : BA Stoll (ed), *Approaches to Breast Cancer Prevention*. Kluwer Acad. Publ., Boston-Londres, 1991 a pp. 3-14

STOLL BA. Protection by progestogens or antiestrogens. In : BA Stoll (ed), *Approaches to Breast Cancer Prevention*. Kluwer Acad. Publ., Boston-Londres, 1991 b, p 149-168

STRICKLAND DM, GAMBRELL RD Jr, BUTZIN CA, STRICKLAND K. The relationship between breast cancer survival and prior postmenopausal estrogen. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 400-404

SUTHERLAND RL, HALL RE, PANG GYN, MUSGROVE EA, CLARKE CL. Effect of medroxyprogesterone acetate on proliferation and cell cycle kinetics of human mammary carcinoma cells. *Cancer Res* 1988 **48** : 5084-5091

TAYOB Y, ADAMS J, JACOBS HC, GUILLEBAUD J. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 **92** : 1003-1009

TEBEKA B. Les progestatifs. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine (eds), *Médecine de la reproduction et gynécologie endocrinienne*. Flammarion, Paris, 3^e ed., 1997, sous presse

THE CANCER AND STEROID HORMONE STUDY OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND THE NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 **316** : 650-655

THOMAS DB. Oral contraceptives and breast cancer : a review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991 **43** : 597-642

THOMAS DB, NOONAN EA and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Risk of breast cancer in relation to use of combined oral contraceptives near the age of menopause. *Cancer Causes Control* 1991 **2** : 389-394

THOMAS DB. The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives : the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception* 1991 **43** : 695-710

TOKUNAGA M, NORMAN JE, AGANO M. Malignant breast tumours among atomic bomb survivors Hiroshima and Nagasaki 1959-1974. *J Natl Cancer Inst* 1979 **62** : 1347

TOURAINÉ P, MAUVAIS-JARVIS P. Prévention hormonale du cancer du sein : sommes-nous dans la bonne direction ? *Lettre du Gynécologue* 1992 **176** : 3-6

TOURAINÉ Ph, DRIGUEZ PA, CARTIER I, YANEVA H, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Lack of induction of endometrial hyperplasia with tamoxifen. *Lancet* 1995 **345** : 254-255

TOURAINÉ Ph, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Prévention hormonale du cancer du sein : le tamoxifène est-il un bon choix ? *Médecine/Sciences* 1993 **9** : 1386-91

TRICHOPOULOS D, MCMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972 **48** : 605-613

TZONOU A, DAY NE, TRICHOPOULOS D et al. The epidemiology of ovarian cancer in Greece : a case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984 **20** : 1045-1052

UK NATIONAL CASE-CONTROL STUDY GROUP. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989 **1** : 973-982

VAN DE CARR SW, KENNEDY DL, ROSA FW et al. Relationship of oral contraceptive estrogen dose to age. *Am J Epidemiol* 1983 **117** : 153-159

VAN DER VANGE N. Ovarian activity during low-dose oral contraceptive cycles. In : G Chamberlain (ed), *Contemporary obstetrics and gynecology*. London, Butterworth 1988, 315-326

VAN LEEUWEN FE, BENRAADT J, COEBERGH JWW, KIEMENEY LALM, GIMBRERE CHF, OTTER R, SCHOUTEN LJ, DAMHUIS RAM, BONTENBAL M, DIEPENHORST FW, VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, VAN TINTEREN H. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994 **343** : 448-452

VESSEY M, MCPHERSON K, DOLL R et al. Oral contraceptives and breast cancer : final report of an epidemiological study. *Br J Cancer* 1983 **47** : 455-462

VESSEY M, METCALFE A, WELLS C, MCPHERSON K, WESTHOFF C, YEATES D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *BMJ* 1987 **294** : 1518-1520

VESSEY MP, PAINTER R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives - Findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995 **71** : 1340-4342

VIGNON D, BARDON S, CHALBOS D, ROCHEFORT H. Antiestrogenic effect of R5020, a synthetic progestin in human breast cancer cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 **56** : 1124-30

VOGEL PM, GEORGIADIS NG, SETTER BF, VOGEL S, MCCARTY K. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981 **104** : 23-34

VORHERR H. Fibrocystic breast disease : Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986 **154** : 161-79

VORHERR M, MESSER RH. Breast cancer : potentially predisposing and protecting factors. *Am J Obstet Gynecol* 1978 **130** : 335-358

WAKELING AE. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 1991 **51** : 3867-3873

WAKELING AE, BOWLER J. Steroidal pure antiestrogens. *J Endocrinol* 1987 **112** : R7-R10

WAKELING AE. The future of new pure antiestrogens in clinical breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993 **25** : 1-9

WALLACH S, HENNEMAN PHH. Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1959 **171** : 1637-1642

WEISS NS, LYON JL, LIFF JM, VOLLMER WM, DALING JR. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981 **28** : 669-671

WELLINGS SR, JENSEN HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 1973 **50** : 111-118

WELSCH CH, CLEMENS JA, MEITES J. Effects of multiple pituitary homografts of progesterone on 7,12-dimethylbenzanthracene induced mammary tumors in rats. *J Natl Cancer Inst* 1968 **41** : 465-478

WELSCH CW, MCMANUS MJ, HAVILAND ThJ, DOMBROSKE SE, SWIM EL, SHARPE S, CONLEY E. Hormone regulation of DNA synthesis of normal and hyperplastic human breast tissues in vitro and in vivo. In : A. Angeli (eds), *Endocrinology of cystic breast diseases*. 1983, New York, Raven Press, pp. 47-58

WHITE E, MALONE KE, WEISS NS, DALING JR. Breast cancer in young US. women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 505-514

WHITE IN, DE MATTEIS F, DAVIES A, SMITH LL, CROFTON-SLEIGH C, VENITT S et al. Genotoxic potential of tamoxifen and analogues in female Fischer F344/n rats, DBA/2 and C57BL/6 mice and in human MCL-5 cells. *Carcinogenesis* 1992 **13** : 2197-2203

WHITE IN, DE MATTEIS F, GIBBS AH, LIM CK, WOLF CR, HENDERSON C et al. Species differences in the covalent binding of [^{14}C]-tamoxifen to liver microsomes and the forms of cytochrome-P450 involved. *Biochem Pharmacol* 1995 **49** : 1035-1042

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992b **136** : 1184-1203

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. *Am J Epidemiol* 1992c **136** : 1204-1211

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1992d **136** : 1212-1220

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE J, HALPERN J. and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. *Am J Epidemiol* 1992a **136** : 1175-1183

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989 **18** : 538-545

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives : results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990 **61** : 110-119

WHO Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and depo-medroxyprogesterone acetate : a multinational study. *Lancet* 1991 **338** : 833-838

WHO, Depot medroxyprogesterone acetate and cancer. *Bull WHO* 1986 **64** : 375-382

WILLET WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA et al. Moderate alcohol consumption and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987 **316** : 1174

WILLETT WC, BAIN C, HENNEKENS CH, ROSNER B, SPEIZER FE. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981 **48** : 1684-1687

WILLIAMS GM et al. Long-term prophylactic use of tamoxifen : is it safe ? *Eur J Cancer Prev* 1992 **1** : 386-387

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 and Control* 1996 **7** : 449-457

WILSON JE. Adenocarcinomas in hens kept in a constant environment. *Poult Sci* 1958 **37** : 1253-1266

WINGO PA, LAYDE PM, LEE NC, RUBIN G, ORY HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987 **257** : 209-215

WINGO PA, LEE NC, ORY HW et al. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1991 **78** : 161-170

WINGO PA, LEE NC, ORY HW et al. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptives use and breast cancer. *Cancer* 1993 **71** : 1506-1517

WU ML, WHITTEMORE AS, PAFFENBARGER RS, SARLES DL, KAMPERT JB, GROSSER S, JUNG DL, BALLON S, HENDRICKSON M. and MOHLE-BOETANI J. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1216-1227

YANG CP, DALING JR, BAND PR, GALLAGHER RP, WHITE E, WEISS N. Non contraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control* 1992 **3** : 475-479

ZARBL H, SUKUMAR S, ARTHUR AV, MARTIN-ZANCA D, BARBACID M. Direct mutagenesis of Ha-ras-1 oncogenes by N-nitroso-N-methylurea during initiation of mammary carcinogenesis in rats. *Nature* 1985 **315** : 382-385