

et des avantages pratiques de la chimioprévention. On administre un composé synthétique, le difluorométhylornithine, à des groupes de 40 à 120 personnes, afin de déterminer son effet protecteur contre plusieurs types de cancers, dont ceux du sein, du col de l'utérus, du cerveau, de la prostate, de la vessie, du côlon et de la peau. Le composé limite l'activité d'une enzyme (la décarboxylase de l'ornithine) essentielle pour la multiplication cellulaire. Comme les composés anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels l'aspirine et l'ibuprofène, inhibent également cette enzyme, on en teste l'effet contre le cancer du côlon. Ces anti-inflammatoires ont des effets protecteurs variés, mais leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux, tels que des saignements ou des ulcères.

La meilleure façon de connaître le pouvoir préventif d'une molécule contre une maladie consiste à étudier le développement de la maladie chez des individus à haut risque ou dans la population entière. On administre le composé pendant de nombreuses années, puis on poursuit la surveillance plusieurs années après la fin de l'administration. Aujourd'hui, on examine ainsi les capacités préventives, contre le cancer de la prostate, du finastéride, déjà utilisé pour traiter une légère hypertrophie de la prostate. Le finastéride inhibe dans cet organe la conversion de la testostérone en un androgène plus puissant, lequel favoriserait le cancer. Le finastéride ou un placebo sera donné quotidiennement à 18 000 hommes adultes pendant sept ans, et les examens de

contrôle dureront plus de dix ans après l'arrêt du traitement.

En utilisant des biomarqueurs, on obtiendrait plus vite les résultats de ce type d'essais. Les biomarqueurs sont des modifications physiologiques qui se produisent au cours de la cancérogenèse. Si un traitement préventif réduit la fréquence de ces modifications dans une population, il réduit sans doute la fréquence de cancers. Les tests en cours d'agents chimiopréventifs contre le cancer du côlon détermineront l'efficacité du calcium, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres composés, par la fréquence des polypes intestinaux, un précurseur bénin du cancer du côlon. D'autres biomarqueurs sont en cours d'étude : mutations génétiques spécifiques, modification quantitative ou qualitative de certaines protéines dans le sérum et dans l'urine, pathologies de tissus, telles des lésions précancéreuses.

Des biomarqueurs aideraient aussi les médecins à évaluer les risques individuels de cancer. Nombre d'entre eux, telle la concentration en graisses dans le sang, sont utilisés par les cardiologues. Les futurs programmes de chimioprévention devraient les utiliser.

Informés des risques spécifiques de leurs patients, les médecins adaptent à chacun des stratégies chimiopréventives qui entraveraient la cancérogenèse bien avant qu'elle n'évolue en une maladie invasive. Cette approche gagnera en efficacité avec l'identification de nouveaux agents chimiopréventifs prometteurs et avec les résultats des essais cliniques chez l'homme. À l'avenir, la chimioprévention sera un élément essentiel dans la lutte contre le cancer.

En direct, sans mot de passe, sans contrat, sans formation, vous qui recherchez des renseignements en :

THERMODYNAMIQUE CHIMIQUE

- ☐ Tables thermodynamiques,
- ☐ Propriétés thermochimiques,
- ☐ Constantes d'équilibre,
- ☐ Pressions de vapeur,
- ☐ Propriétés des alliages,
- ☐ Diagrammes de phases,
- ☐ etc.

Allez droit au but : consultez



36 17 THERMODATA

Une des banques de données les plus puissantes du marché, dans le domaine de la thermodynamique chimique minérale.

THERMODATA est en possession de nombreux renseignements, mis à jour en continu, qui sont nécessaires à la qualité de vos travaux : 45 000 références d'articles scientifiques sur la thermodynamique de 13 000 systèmes chimiques et les propriétés de plus de 4 000 substances et de leurs réactions en fonction de la température.

Développée depuis maintenant 20 ans, en collaboration avec le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le Centre national de la recherche scientifique et l'Institut national polytechnique de Grenoble, cette banque de données factuelles et bibliographiques, en permanente évolution et d'une qualité reconnue par les spécialistes, est aujourd'hui accessible à tous sans aucune formalité, par Minitel.

Kiosque d'informations professionnelles (5,57Ftc/mn)

THERMODATA

B.P. 66

38402 SAINT-MARTIN-D'HÈRES CEDEX

Tél : 04 76 42 76 90

Fax : 04 76 63 15 37

Peter GREENWALD dirige le département de prévention de l'Institut américain du cancer.

S.G. NAYFIELD, J.E. KARP, L.G. FORD, A. DORR et B.S. KRAMER, *Potential Role of Tamoxifen in Prevention of Breast Cancer*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, n° 20, pp. 1450-1459, 16 octobre 1991.

C.W. BOONE, G.J. KELLOFF et V.E. STEELE, *Natural History of Intraepithelial Neoplasia in Humans with Implications for Cancer Chemopreventive Strategy*, in *Cancer Research*, vol. 52, n° 7, pp. 1651-1659, 1^{er} avril 1992.

K. EL-BAYOUMY, *Evaluation of Chemopreventive Agents against Breast Cancer and Proposed Strategies for Future Clinical Intervention Trials*, in *Carcinogenesis*, vol. 15, n° 11, pp. 2395-2420, novembre 1994.

G.J. KELLOFF et al., *Approaches to the Development and Marketing Approval of Drugs That Prevent Cancer*, in *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 4, n° 1, pp. 1-10, janvier 1995.

P. GREENWALD, G. KELLOFF, C. BURCH-WHITMAN et B.S. KRAMER, *Chemoprevention*, in *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 45, n° 1, pp. 31-49, janvier 1995.

Les risques des traitements hormonaux substitutifs

Roberto Ossi



Les progrès sanitaires et médicaux ont allongé la vie dans les pays industrialisés : les femmes y seront bientôt ménopausées pendant environ un tiers de leur vie. Devront-elles utiliser des traitements hormonaux substitutifs ? Aux États-Unis, depuis les années 1960, les médecins prescrivent des traitements courts à base d'œstrogènes pour atténuer les symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur ou sécheresse vaginale. Plus récemment, ils ont constaté que ces traitements, donnés plus longtemps, réduisent les risques de maladies cardio-vasculaires et d'ostéoporose (une perte de matière osseuse qui favorise les fractures), ainsi que la mortalité associée. Ces avantages seraient toutefois contrebalancés par une augmentation du risque de cancer, notamment du sein et de l'utérus (le cancer du sein est le principal cancer mortel pour les femmes en France). Cette crainte du cancer du sein est à l'origine de la controverse centrée sur les traitements hormonaux de la ménopause.

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité féminine, en France comme aux États-Unis. En 1993, environ 95 000 femmes en sont décédées (250 000 aux États-Unis). Les cancers tiennent le second rang avec 56 000 décès (245 000 aux États-Unis). Les trois principaux cancers (du sein, du côlon et du rectum, et du poumon) ont respectivement tué 11 000, 8 000 et 3 000 femmes en France (43 000, 29 000 et 55 000 femmes aux États-Unis, en 1992).

Quels sont les effets des traitements hormonaux sur les maladies cardiaques, l'ostéoporose et le cancer ? L'utilisation continue d'œstrogènes pendant plusieurs années diminuerait le risque de maladie cardio-vasculaire de plus de 50 pour cent. Elle préviendrait aussi efficacement les fractures dues à l'ostéoporose. Les fractures du col du fémur, qui touchent plus de 45 000 femmes

chaque année en France (175 000 aux États-Unis), réduisent la mobilité, la qualité et la durée de la vie. La prise d'œstrogènes réduit les fractures du col du fémur de 30 à 40 pour cent ; les autres types de fractures diminuent dans les mêmes proportions. En outre, les traitements hormonaux substitutifs protégeraient contre la maladie d'Alzheimer, et leurs effets de préservation des voies génitales et de prévention de l'atrophie des tissus sont bien établis.

Les œstrogènes auraient une efficacité maximale s'ils étaient administrés en continu, dès le début de la ménopause. La protection des os, en effet, diminue rapidement après l'interruption du traitement.

La prise régulière d'œstrogènes augmente le risque de cancer de l'utérus d'un facteur six. Toutefois, ce cancer est souvent diagnostiqué tôt, ce qui permet de prévenir beaucoup de décès. En outre, l'addition d'un progestatif, une autre hormone, réduit fortement le risque de cancer de l'utérus. De nombreux médecins prescrivent donc souvent œstrogènes et progestatif simultanément, afin d'obtenir les effets des œstrogènes sur le cœur et les os sans augmenter le risque de cancer de l'utérus.

Œstrogènes et cancer du sein

Quelles sont les conséquences des traitements substitutifs sur le cancer du sein ? De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les hormones sexuelles jouent un rôle dans le déclenchement du cancer du sein. Selon d'autres études, diversement conduites, un traitement hormonal durant moins de cinq ans n'augmenterait pas le risque de cancer du sein, mais ce risque augmenterait de 15 à 40 pour cent après une administration prolongée d'œstrogènes, avec ou sans progestatif. Autrement dit, les traitements hormonaux substitutifs, qui ont des effets positifs sur les maladies cardio-vasculaires et l'ostéoporose,

augmenteraient légèrement le risque de cancers du sein.

Enfin on ignore souvent que les traitements hormonaux substitutifs protègent les femmes contre un autre cancer mortel, le cancer du côlon : les femmes traitées ont moitié moins de risques de décéder d'un cancer du côlon que celles qui ne prennent pas d'hormones.

L'Institut national de la santé des États-Unis a lancé un essai clinique sur 15 ans avec des femmes ménopausées, afin d'évaluer l'intérêt global des traitements hormonaux substitutifs. Des femmes qui ont subi une hystérectomie, et ne risquent plus le cancer de l'utérus, prendront des œstrogènes ou un placebo ; celles dont l'utérus est intact prendront des œstrogènes et un progestatif ou un placebo. Cette étude, centrée sur les maladies cardiaques et sur les fractures dues à l'ostéoporose devrait aussi apporter des informations sur les cancers du sein, de l'ovaire et du côlon. Les premiers résultats sont attendus pour le début du siècle prochain. En France, une enquête épidémiologique sur 100 000 femmes a été entreprise il y a six ans. Les résultats n'en sont pas encore connus.

En attendant, les femmes doivent choisir en fonction de leur situation et de leur état de santé. À celles qui choisissent de ne pas prendre d'hormones, les médecins doivent présenter les autres moyens pour diminuer les risques cardio-vasculaires et d'ostéoporose : le cœur est protégé par l'arrêt du tabac, la pratique régulière du sport, la consommation d'aspirine, et par les traitements de problèmes de tension artérielle, de cholestérol ou de diabète ; la perte osseuse est combattue par le sport, la consommation de calcium et l'utilisation judicieuse de médicaments. Pour beaucoup de femmes, toutefois, les avantages des traitements hormonaux l'emportent de beaucoup sur le risque de cancer du sein.

Nancy DAVIDSON est sénologue à l'Université Johns Hopkins.