

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.

Le dépistage du cancer

DAVID SIDRANSKY

En apprenant à détecter la présence des tumeurs avant l'apparition des symptômes, on sauvera plus de vies qu'en traitant les cancers déjà avancés.

Une femme va chez son médecin parce qu'elle a une boule dans un sein. Le médecin palpe le sein, et c'est alors le début d'une histoire hélas trop familière : une biopsie confirme le diagnostic de cancer du sein. Une intervention chirurgicale élimine la tumeur et, parfois, la totalité du sein, tandis que les cancérologues luttent contre les métastases par radiothérapie et par chimiothérapie. Le plus souvent, l'issue de ce scénario est fatale, car la tumeur a été découverte trop tard.

Lorsque les symptômes apparaissent, tels des douleurs, le saignement

d'un organe ou un nodule détectable, les tumeurs sont déjà composées de millions de cellules. Malgré la chirurgie, beaucoup de ces cancers avancés réapparaissent, parce que les cellules cancéreuses se sont disséminées dans l'organisme ; les chances de survie sont réduites. Les petites tumeurs ont peu de risques d'être déjà disséminées et sont plus faciles à éradiquer.

Les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont contribué à la mise au point d'une série de tests prometteurs pour évaluer la probabilité qu'un individu en vienne à souffrir

de cancer et pour détecter les tumeurs avant qu'elles ne soient trop grosses. D'autres tests pourraient déterminer la meilleure chimiothérapie pour un patient donné, ou la probabilité de réapparition d'une tumeur après une intervention chirurgicale. Ces tests ne nécessiteront pas d'examen invasif : ils seront réalisés à partir d'échantillons d'urine, de selles ou de sang. Malgré l'importance croissante des nouveaux traitements (comme la thérapie génique), beaucoup de médecins pensent que la lutte contre le cancer profitera davantage des avancées du diagnos-



tic précoce et de l'amélioration du suivi, parce que l'on apprendra à déterminer le moment où les traitements sont le plus efficaces.

Un héritage génétique

Comme pour beaucoup d'autres maladies, la propension à être atteint d'un type de cancer peut être héritée : des mutations de gènes spécifiques, transmises de parents à enfants, favorisent l'apparition de certains cancers du sein ou du côlon, de mélanomes ou d'autres cancers plus rares. Des biologistes mettent aujourd'hui au point des tests simples pour rechercher, dans l'ADN présent dans des échantillons de sang, des mutations de deux gènes de sensibilité au cancer du sein (*BRCA1* et *BRCA2*). Ces tests aideront à évaluer le risque d'un cancer du sein chez la femme jeune. Une femme dont l'ADN présente cette mutation a une probabilité supérieure à la moyenne (mais aucune certitude) d'avoir un cancer du sein, généralement avant l'âge de 40 ans ; les hommes qui ont cette mutation, eux, ont un risque accru de cancer du sein et, peut-être, de la prostate.

Inversement, une femme dont l'ADN ne porte pas cette mutation n'aura pas un risque de cancer du sein plus élevé que le reste de la population (une femme sur huit contractera cette maladie au cours de sa vie). Ce test permettra aux médecins de surveiller les membres des familles génétiquement prédisposés à la maladie. La mammographie et d'autres méthodes de dépistage classiques détecteront alors les tumeurs lorsqu'elles sont encore petites. Ces tests génétiques sont justifiés dans les familles à risque (dix pour cent des cancers) ; des tests génétiques pour

Les syndromes de quelques cancers familiaux

Syndrome*	Cancers	Gène	Coût des tests d'ADN**
Mélanome familial	Mélanome, pancréas	<i>MTS1/p16</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 000-3 000 francs
Cancer héréditaire du sein ou des ovaires	Sein, ovaires, autres	<i>BRCA 1</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 000-10 000 francs
Cancer héréditaire du sein	Sein, autres	<i>BRCA 2</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 000-10 000 francs
Cancer héréditaire du côlon (sans polypose)	Côlon, utérus, autres	<i>MSH2, MLH1, PMS1, PMS2</i> (gènes suppresseurs de tumeurs)	2 000-10 000 francs
Syndrome de Li-Fraumeni	Cerveau, sarcome, autres	<i>p53</i> (gène suppresseur de tumeur)	2 500-3 500 francs
Néoplasie endocrinienne multiple	Thyroïde médullaire, autres	<i>RET</i> (oncogène)	1 500-2 500 francs

* Les syndromes peuvent être ceux de plusieurs sortes de cancers.

** Les coûts dépendent de la quantité de tests requise.

Maria Sutton

mesurer le risque de cancer du côlon apparaîtront également.

La mise au point de tels tests suscite des problèmes sociaux et psychologiques : les législateurs ont déjà commencé à promulguer des lois pour éviter la discrimination par les assureurs ou les employeurs à l'égard des personnes porteuses de mutations génétiques ; et la connaissance d'une prédisposition génétique peut devenir un fardeau psychologique pour les personnes dépistées (voir l'encadré page 79).

En outre, des problèmes techniques subsistent. Malgré les progrès des techniques génétiques, la mise au point de tests fiables, qui détectent à coup sûr les mutations cancérogènes dans un gène donné, reste un défi. L'utilisation de tels tests améliorera-t-elle le taux de survie des patients ? Quelques cancérologues objectent qu'une série d'exams, telles les mammographies, motivées par un test positif, pourraient ne pas détecter

une tumeur suffisamment tôt pour augmenter les chances de guérison de la patiente. Néanmoins, les études de familles qui présentent un risque important de cancer du côlon indiquent que le suivi, la chimioprévention (voir *La chimioprévention du cancer*, par Peter Greenwald, page 70) et, dans certains cas, l'ablation du côlon réduisent efficacement la mortalité associée à la maladie.

La recherche des mutations

L'ablation chirurgicale des organes où risque d'apparaître un cancer (le côlon ou le sein) n'est pas une protection absolue. Elle n'évite pas toujours la formation des tumeurs, parce qu'elle n'élimine pas toutes les cellules qui peuvent devenir cancéreuses : après une mastectomie, des tissus mammaires cancéreux peuvent subsister. Les limitations intrinsèques des tests de prédisposition montrent le besoin d'une meilleure stratégie de détection précoce des petites tumeurs, encore peu malignes. L'amélioration du dépistage aiderait les familles à risque, mais également la population en général.

Que les mutations génétiques soient héritées, comme dans les cas de cancers familiaux, ou acquises au cours de

CHROMOSOME 2

CHROMOSOME 3

CHROMOSOME 7



LA PRÉDISPOSITION AU CANCER est parfois révélée par des études génétiques. Les chercheurs de l'Université Johns Hopkins étudient un gène lié au cancer du côlon chez les membres de la famille Lueder, représentée ici. Ces gènes sont aussi associés aux cancers des voies urinaires ; ils figurent sur des régions (en gris sur le schéma) de trois chromosomes.

Tomo Narashima

la vie, les cancers résultent d'altérations de l'ADN, la molécule qui stocke les informations génétiques. Les cellules n'acquièrent une capacité de prolifération incontrôlée et d'invasion des autres tissus qu'après l'apparition de mutations dans plusieurs gènes cancérogènes. Les progrès de la cancéro-

logie ont montré que de petits groupes de cellules précancéreuses (encore bénignes, mais sur le chemin du développement cancéreux) ou cancéreuses présentent souvent des changements génétiques détectables.

Les analyses cytologiques existantes, tel l'examen d'un frottis cellu-

laire au microscope, permettent rarement d'identifier de petits nombres de cellules anormales : les changements de taille ou de forme sont difficilement perceptibles. En revanche, l'analyse de l'ADN révèle la présence d'un petit nombre de cellules porteuses de mutation génétique libérées par un organe cancéreux dans les fluides de l'organisme (comme l'urine, les expectorations ou les écoulements mammaires). La technique d'amplification des gènes (*Polymerase Chain Reaction*, ou PCR) fabrique des millions de copies d'une molécule d'ADN provenant d'une cellule précancéreuse ou cancéreuse. Ainsi une seule goutte de fluide corporel suffit pour l'analyse.

L'ADN copié par PCR peut ensuite être hybridé : on sépare les deux brins de la double hélice d'ADN et l'on étudie la réassociation de ces brins avec des sondes génétiques constituées d'un brin d'ADN qui contient une mutation spécifique présente dans les cellules cancéreuses. Lorsque l'ADN testé se lie à la sonde, on déduit qu'il contient la mutation recherchée (l'association est révélée par un traceur radioactif ou par un colorant fluorescent, lié à la sonde : voir l'encadré, page 80).

À l'Université de médecine Johns Hopkins, nous étudions les mutations révélatrices du cancer dans les expectorations, l'urine et les selles. Il y a plusieurs années, notre équipe a détecté des mutations de l'oncogène *ras* en étudiant les selles de patients qui avaient des polypes (des excroissances précancéreuses) du côlon ou de patients atteints de cancer du côlon.

Nous avons alors cherché si la recherche de mutations du gène *ras* dans les selles serait une méthode de dépistage efficace : nous espérons détecter les polypes avant leur visualisation par coloscopie (l'examen endoscopique du côlon), afin d'avancer leur ablation et de réduire les risques de cancer.

Dans les années à venir, l'identification des mutations du gène *ras* pourrait devenir courante dans les laboratoires d'analyses médicales, mais ce n'est pas une panacée : quand on cherche les diverses mutations d'un même gène, les méthodes actuelles sont fastidieuses et coûteuses, parce qu'on doit utiliser une sonde différente pour rechercher chaque mutation. Une autre méthode de détection utilise des seg-

Susceptibilités au cancer colorectal

Les susceptibilités génétiques héréditaires sont dues à l'altération d'un gène, qui peut être transmise d'une génération à l'autre. Elles sont à l'origine de dix pour cent des cancers du côlon et du rectum, et concernent, en France, 3 000 nouvelles personnes et leur famille chaque année. Au Laboratoire de génétique des tumeurs de l'Institut Curie, nous avons mis au point des tests qui permettent d'établir le risque de cancer du côlon ou du rectum des personnes appartenant à des familles dans lesquelles existe une prédisposition génétique. Deux prédispositions sont aujourd'hui caractérisées, la polyposé adénomateuse familiale et le syndrome HNPCC.

La polyposé adénomateuse familiale se manifeste par le développement de centaines, voire de plusieurs milliers, de polypes, nommés adénomes, sur le côlon et le rectum. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, la croissance et la transformation d'un ou de plusieurs de ces polypes en cancer est inéluctable. L'intervention chirurgicale doit donc être entreprise avant l'apparition du cancer. Son but est de supprimer le risque de survenue d'un tel cancer. Les polypes apparaissent généralement dès l'âge de 10-12 ans, mais la transformation d'un polype en cancer ne se fait que très exceptionnellement avant l'âge de 20 ans. En revanche, en l'absence de traitement, ces polypes dégénèrent en cancer chez la plupart des patients avant l'âge de 40 ans. Idéalement, le traitement doit donc être réalisé avant l'âge de 20 ans.

La recherche de l'altération génétique responsable se fait à partir d'un prélèvement sanguin. L'efficacité des méthodes actuelles permet son identification dans près de 90 pour cent des cas. La surveillance, restreinte aux seules personnes porteuses de l'altération génétique, consiste en des coloscopies annuelles à partir de 11 ans.

Le syndrome HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polyposé) repose sur une histoire familiale que l'on peut résumer selon les trois critères suivants : au moins trois sujets ont été atteints de cancer colique ou rectal au sein de la même famille ; ces malades sont unis par un lien de parenté au premier degré (parent, fratrie) ; l'un au moins s'est révélé avant l'âge de 50 ans.

Les malades ou d'autres membres de leur famille peuvent avoir développé des cancers d'autres sites, en particulier de l'utérus. Les cancers sont le siège d'altérations génétiques caractéristiques dans plus de 90 pour cent des cas. Dans les familles répondant à ces critères, y compris lorsque aucune altération génétique causale n'a pu être identifiée, une surveillance coloscopique doit être proposée, à un rythme biennal, dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge au diagnostic de cancer le plus précoce dans la famille, s'il survient plus tôt, ainsi qu'une surveillance gynécologique annuelle chez les femmes après 30 ans, consistant en une échographie endovaginale, éventuellement complétée d'un frottis aspiratif.

La proportion des syndromes HNPCC associée à une mutation génétique constitutionnelle n'est pas établie. Elle est estimée à 70 pour cent. La recherche de cette mutation se fait de la même manière que dans la polyposé adénomateuse.

Sylviane OLSCHWANG, Unité INSERM 434, Institut Curie, Paris