

Hormones exogènes et risque de cancer du sein : où en est-on ?

Exogenous hormones and breast cancer risk: where are we?

A. Gompel

Mots clés : estrogènes, progestatifs, contraception, ménopause

Keywords: estrogens, progestins, contraception, menopause

Introduction

Le cancer du sein est multifactoriel. Parmi les facteurs de risque, certains sont de niveau élevé comme les facteurs génétiques, la radiothérapie thoracique et la densité mammaire élevée.

Les facteurs de reproduction associés aux hormones endogènes, l'obésité, l'alcool et les traitements hormonaux sont associés en revanche à des risques plus faibles. Parmi ces facteurs, tous ne sont sans doute pas égaux du fait de l'âge auquel ils interviennent et de la durée d'exposition de la glande mammaire à l'un ou l'autre.

Cependant, curieusement, lorsqu'on utilise des scores de risques comme le score de Gail ou le score modifié de Bartow, la valeur c -statistique ne dépasse pas 0,66 [1]. Ceci suggère fortement que d'autres facteurs restent à trouver ou que les interactions entre facteurs existants restent ignorées.

L'incidence du cancer du sein a beaucoup augmenté dans les pays développés. Elle est d'ailleurs très parallèle au niveau de développement de ces pays, comme vient de

le remonter une publication de l'IARC [2]. Dans certains pays moins développés comme l'Inde ou le Pakistan, l'augmentation des cancers du sein est surtout observée chez des femmes non ménopausées, sans que les raisons soient encore connues, mais ces cancers sont souvent très agressifs, et leur biologie sans doute très différente de ceux que l'on diagnostique en majorité dans le monde occidental.

Beaucoup d'articles de revues médicales et de la presse générale ont rapporté une baisse de l'incidence du cancer du sein dans les pays occidentaux suivant l'arrêt drastique des prescriptions de traitements hormonaux de la ménopause (THM) après la première publication de la Women's health initiative (WHI) en 2002 [3].

Qu'en est-il du THM ?

Un sur-risque associé à la prise d'un traitement combiné supérieur/plus rapide que celui associé à la prise d'estrogènes. Un rôle récent de l'insulinorésistance dans ces risques différents. Notion de fenêtre de susceptibilité par rapport à l'âge de la ménopause.

La WHI a comporté deux essais randomisés. Le premier évaluant l'effet du THM combiné américain, estrogènes conjugués équins (ECE) et acétate de médroxyprogestérone (MPA) a inclus environ 16 000 femmes américaines et a montré une augmentation du risque relatif de cancer du sein tout juste significatif puisque l'intervalle de confiance commençait à 1 pour le HR nominal HR : 1,26 (1-1,59) et n'était pas significatif pour le HR ajusté (0,83-1,92) [3]. Une publication ultérieure incluant un plus long suivi a cependant fait apparaître un RR significatif HR = 1,25 (1,07-1,46).

L'essai estrogènes conjugués équins *versus* placebo a inclus 11 000 femmes hystérectomisées et a montré une diminution du RR de cancer du sein chez les femmes traitées HR = 0,77 (0,62-0,95).

Ces essais ont été pratiqués aux États-Unis chez des femmes peu ou pas symptomatiques, majoritairement à distance de la ménopause et obèses ou en surcharge pondérale. Gold standard de l'essai thérapeutique, l'essai randomisé a cependant des limites : il ne répond qu'à la question posée pour les populations étudiées et les produits utilisés. Or, dans le premier essai, les femmes avaient en moyenne 63 ans et plus de 30 % étaient obèses dans le second plus de 40 % étaient obèses.

Les produits utilisés sont ceux employés aux États-Unis mais peu dans le reste du monde.

La plupart des autres études, toutes observationnelles, ont montré un RR différent entre estrogènes seuls et traitement combiné, supérieur et/ou plus précoce avec le THM combiné, en accord avec ces données de la WHI [4]. Cependant dans l'étude E3N française, alors qu'il existe un petit sur-risque avec le traitement estrogénique (RR : 1,29 [1,02-1,65]) et un RR plus élevé avec les progestatifs de synthèse, RR : 1,69 (1,50-1,91), un risque non significatif à 1 a été retrouvé, avec un traitement combiné comportant soit de la progestérone soit de la dydrogestérone [5]. Des données identiques ont été rapportées en Finlande avec la dydrogestérone [6]. Dans la cohorte française, les femmes sont beaucoup plus minces que celles de la WHI. Or, il paraît plausible que, comme cela a été rapporté par plusieurs études, le sur-risque associé au THM soit surtout visible chez les femmes minces. Ceci a longtemps été attribué au fait qu'il pouvait exister un seuil de promotion lié aux estrogènes ; les estrogènes exogènes se rajoutant aux estrogènes endogènes, plus élevés chez les femmes obèses par aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux, n'auraient plus d'effet délétère. Cependant, une autre hypothèse plus plausible est que, selon les données récentes, le THM diminue le risque de diabète de type 2. En effet aussi bien dans les essais randomisés américains que dans l'étude observationnelle française, E3N, la prévalence du diabète de type 2 est diminuée chez les femmes traitées [7]. Ceci pourrait expliquer les différences observées entre les populations de la WHI et celles d'autres études y compris l'étude des infirmières américaines (Nurses' health study). Dans celle-ci, un sur-risque est observé après 15 ans et plus d'utilisation du traitement estrogénique à base d'estrogènes conjugués équinés. Ces femmes étaient à la fois plus jeunes que celles incluses dans la WHI et plus minces. Une autre hypothèse serait que le fait d'administrer des estrogènes à distance de la ménopause comme c'était le cas majoritairement des femmes dans la WHI induirait une apoptose [8]. Enfin, une dernière hypothèse serait que les estrogènes conjugués équinés sont composés de produits agonistes des estrogènes et de molécules ayant des propriétés antagonistes ce qui pourrait expliquer un effet protecteur. Il est cependant à noter que la WHI a duré 5 ans environ et que la période d'observation a sans doute été trop courte pour voir l'effet des estrogènes chez ces femmes obèses à long terme, balance entre un effet protecteur par diminution de l'insulinorésistance et un effet sur la prolifération cellulaire.

Autre facteur de risque de cancer du sein, la densité mammaire élevée : de manière tout à fait intéressante une large étude américaine portant sur plus d'un million de mammographies a confirmé le sur-risque associé à une densité élevée,

que ce soit avant ou après la ménopause et a trouvé que seules les femmes à densité plus élevée avaient un risque supplémentaire de cancer du sein et de manière identique entre ECE seuls et combinés avec le MPA [9]. Cet article suggère aussi un avancement de l'âge au diagnostic sous THM.

Un effet promoteur

Toutes les données s'accordent à montrer que le sur-risque ne persiste pas, que ce sont des durées d'utilisation prolongées qui sont associées à un sur-risque et que l'effet cesse progressivement à l'arrêt du THM. Dans la WHI seules les femmes traitées auparavant au moins 2 ans avaient un RR significatif après l'étude (soit après 5 + > 2 ans de traitement = > 7 ans). La question est de savoir si on avance « simplement » le diagnostic des cancers révélés par le THM ou bien que cet effet promoteur touche des tumeurs qui seraient restées infracliniques. Et si la prise de THM fait perdre des chances en favorisant une biologie plus agressive.

Une modélisation récente essaye de répondre en partie à cette question [8]. Ce modèle basé sur le fait qu'il existe environ 7 % des cancers du sein qui resteraient occultes, corrèle bien avec les données réelles. Il propose que seulement 6,7 % des tumeurs diagnostiquées à 5 ans soient « de novo ». Ils ajoutent que les données suggèrent que le THM raccourcirait le temps de doublement cellulaire des tumeurs occultes de 200 à 150 jours.

La plupart des études ont montré que c'étaient plutôt des tumeurs hormono-dépendantes et de bon pronostic qui étaient diagnostiquées sous THM et en particulier des lobulaires ou mixtes. Cependant, la WHI a, à l'inverse, montré que les tumeurs pouvaient avoir tous les types et avaient un peu plus d'invasivité ganglionnaire. Ceci est de toute façon en cohérence avec un effet promoteur.

Diminution de l'incidence du cancer du sein au moment ou après la publication de la WHI ?

De nombreuses publications ont annoncé cette bonne nouvelle et établi un lien de causalité avec l'arrêt massif des THM [10]. En fait, aux États-Unis, la baisse a démarré avant la publication de la WHI et est sans doute liée en partie seulement à l'arrêt des THM. Dans cet effet, une part est vraisemblablement liée à l'effet promoteur, une part à une baisse de complaisance au dépistage décrite en Californie

chez les femmes moins suivies [11]. Un effet de saturation du dépistage, des variations dans l'incidence d'autres facteurs de risque sont aussi possibles [10]. Par exemple en France, la nulliparité a diminué de moitié en 50 ans, l'alcool de 39 %. Dans le modèle proposé pour analyser les effets du THM, de 2002 à 2006, une baisse de 7 % de l'incidence du cancer du sein est prédite alors que c'est plutôt 11-13 % qui a été observé. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que l'incidence avait baissé jusqu'en 2006 et remontait ensuite [12, 13].

La contraception orale estroprogestative et progestative

Les études de cohortes ont montré que globalement il n'y avait pas de sur-risque de cancer du sein avec la contraception estroprogestative (CO) mais qu'il y avait un petit sur-risque chez les femmes en cours d'utilisation augmentant avec la durée d'utilisation d'autant qu'elles étaient jeunes avant la première grossesse menée à terme [14]. Le nombre absolu reste très faible à cet âge.

En ce qui concerne la contraception par progestatifs, la plupart des études n'ont pas montré de risque autre que chez les femmes en cours d'utilisation avec des durées variables parfois courtes, ce qui suggère plus un biais de dépistage qu'un effet réellement causal (tableau I). Les progestatifs analysés sont soit les microprogestatifs et implants, soit le MPA injectable et Mirena® (stérilet (DIU) bioactif). Concernant ce dernier, il existe quatre études de niveau de preuve souvent faible dont trois suggèrent un surrisque. Une première étude finlandaise compare la fréquence attendue d'après des registres de cancer et celle observée par tranche d'âge chez les utilisatrices de Mirena® [15]. Il n'y avait pas de différence significative mais de larges intervalles de confiance. Une seconde ayant porté sur 77 femmes avec cancer du sein suggérait que celles qui avaient conservé Mirena® avaient un peu plus de risque de récurrence [16]. Enfin, une étude cas contrôles suggère un risque plus élevé avec Mirena® seul OR : 1,53 (1,33-1,75) (en péri-ménopausique) et combiné à l'estradiol, OR : 2,07 (1,78-2,41) [17]. Enfin, une étude cas contrôles portant sur 5 113 cancers du sein diagnostiqués entre 2000-2007 et 20 452 contrôles, provenant d'une équipe travaillant avec le laboratoire qui fabrique Mirena®, est en revanche négative [18].

Par ailleurs, il existe deux études françaises d'utilisation des progestatifs dans des indications soit bien précisées dans la première, soit non précisées dans la deuxième.

Tableau I. Progestatifs contraceptifs et risque de cancer du sein.

Microprogestatifs	Implants : Norplant	MPA injectable
Oxford méta-analyse (Contraception, 1996) 725 cas/528 contrôles RR : 1,12 ± 0,064 RR > 4 ans : 1,19 ± 0,153 « similaire aux CO »	CARE study (Contraception, 2004) OR : 0,67 (0,21-2,13) 5 cas et 7 contrôles	Méta-analyse (OMS + Nouvelle-Zélande) 1 768 cas et 13 905 contrôles RR : 1,1 (0,97-1,4) RR : 2,0 (1,5-2,8) utilisatrices en cours ou récente < 5 ans
Swedish Women's life style & Health Cohort Study (Cancer Epidem Biom & Prev, 2002) RR : 1,1 (0,8-1,6) RR : 1,6 (1,1-2,5) utilisatrices en cours ou récente, 27 cas		Oxford méta-analyse (Contraception, 1996) 339 cas/1935 contrôles pas d'effet
		S. Shapiro <i>et al.</i> (Am J Epidemiol, 2000) 484 cas et 1 625 contrôles RR : 0,9 (0,7-1,2)
		CARE study (Contraception, 2004) OR : 0,9 (0,7-1,2)
		Seattle-Puget Sound area (Cancer Res, 2012) RR : non significatif, sauf pour utilisatrices en cours ≥ 12 mois RR : 2,2 (1,2-4,2)

La première étude est une petite étude en termes de nombre de participantes : 1 500 femmes ayant une mastopathie bénigne ou un risque familial suivies à Necker et à l'IGR. À 10 et 20 ans de suivi, les progestatifs pris longtemps et en particulier les norstéroïdes à dose antigonadotrope sont associés à un RR plus faible (tableau IIA) [19]. Dans l'autre étude beaucoup plus puissante en termes d'effectif, ont été incluses plus de 70 000 femmes de plus de 40 ans, mais sans que ni les indications ni les durées/posologies ne soient connues. Dans cette étude, un RR un peu plus élevé est retrouvé au-delà de 4,5 ans d'utilisation et seulement chez les femmes en cours de traitement (tableau IIB) [20]. Là encore, biais de sélection par suivi clinique et mammographique ou effet promoteur à court terme ? Le débat persiste mais de toute façon, l'amplitude des risques reste faible et en concerne sans doute qu'une petite population de femmes.

Tableau II. Progestatifs et risque de cancer du sein : études françaises.**Tableau II. A.** Étude de cohorte IGR/Necker [19].

À 10 ans de suivi : sous norstéroïde (principalement le lynestrenol à 10 mg/j) RR : 0,48 (0,25-0,90)	À 20 ans pour une utilisation > 73 mois Tous : RR 0,45 (0,23-0,87) Norstéroïdes : RR : 0,11 (0,02-0,81) Autre : RR : 0,60 (0,27-1,29)
---	--

Tableau II. B. Cohorte E3N [20].

	< 4,5 ans	> 4,5 ans
Utilisatrices en cours	1,09 (0,92-1,29)	1,44 (1,03-2,00)
Anciennes utilisatrices	0,97 (0,87-1,07)	1,06 (0,88-1,27)

Peut-on diminuer ces risques ?

D'après les études sur les facteurs de risque de cancer du sein, contrôler le poids, faire perdre du poids, conseiller l'exercice physique et limiter la consommation d'alcool sont des facteurs plutôt bénéfiques. La prescription de THM à des femmes ayant des densités élevées doit être restreinte à celles dont la qualité de vie est très diminuée par le THM. Le contrôle de la tolérance mammaire doit être rigoureuse. La contraception estroprogestative diminue clairement les risques de cancers de l'ovaire et de l'endomètre et donc le petit sur-risque éventuel de cancer du sein est largement contrebalancé par les bénéfices en termes d'une part d'activité contraceptive et d'autres bénéfices y compris ceux carcinologiques. En ce qui concerne le THM, il est le plus efficace traitement pour maintenir la qualité de vie chez les femmes symptomatiques. La balance bénéfices/risque doit être évaluée comme pour n'importe quel traitement. Les alternatives exposent aussi à des inconvénients et sont moins efficaces pour traiter les signes climactériques.

Références

1. Cummings SR, Tice JA, Bauer S *et al.* (2009) Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 101: 384-98
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2012) Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* [Epub ahead of print]
3. Rossouw JE, Prentice R (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-33
4. Foidart JM, Desreux J, Pintiaux A, Gompel A (2007) Hormone therapy and breast cancer risk. *Climacteric* 10 (Suppl 2): 54-61
5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F (2008) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 107: 103-11
6. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O (2009) Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy. *Obst Gynecol* 113: 65-73

7. de Lauzon-Guillain B, Fournier A *et al.* (2009) Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 52: 2092-100
8. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF (2012) Modeling of the Growth Kinetics of Occult Breast Tumors: Role in Interpretation of Studies of Prevention and Menopausal Hormone Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Epub ahead of print]
9. Kerlikowske KCA, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, Miglioretti DL (2010) Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 28: 3830-7
10. Gompel A, Santen RJ (2012) Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 15: 241-9
11. Caan B, Habel L, Quesenberry C, Kushi L, Herrinton L (2008) Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 100: 597-8; author reply 9
12. DeSantis C, Howlader N, Cronin KA, Jemal A (2011) Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 733-9
13. Farhat GN, Walker R, Buist DS, Onega T, Kerlikowske K (2010) Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use. *J Clin Oncol* 28: 5140-6
14. Cibula D, Gompel A, Mueck AO *et al.* (2010) Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 16: 631-50
15. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K *et al.* (2005) Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 106: 813-7
16. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA (2008) Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 90: 17-22
17. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI (2010) A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Intern J Cancer* 126: 483-9
18. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD (2011) Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 83: 211-7
19. Plu-Bureau G, Lê MG S-WR, Thalabard JC, P. M-J (1994) Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 70: 270-7
20. Fabre A, Fournier A, Mesrine S *et al.* (2007) Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 96: 841-4