

Médicaments et risque de cancer : l'exemple du traitement hormonal de la ménopause

Agnès Fournier*, Catherine Hill**

* Inserm, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), U1018, Equipe Nutrition, hormones et santé des femmes, 94805 Villejuif, France; Université Paris-Sud, UMRS 1018, 94807 Villejuif, France ; Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

** Institut Gustave-Roussy, service de biostatistiques et d'épidémiologie, 94805 Villejuif, France

Résumé. Parmi les médicaments reconnus comme cancérigènes pour l'homme figurent les traitements hormonaux de la ménopause (THM) estroprogestatifs, indiqués pour le traitement des troubles gênants du climatère. Nous présentons ici les connaissances épidémiologiques concernant leur lien avec les risques de cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, et de cancer colorectal. Si les résultats concernant les localisations autres que le sein sont encore imprécis ou parfois contradictoires, l'augmentation du risque de cancer du sein avec l'utilisation de THM estroprogestatifs est claire. Des tentatives pour minimiser auprès du public le risque de cancer du sein associé à ces traitements évoquent un meilleur pronostic des cancers du sein développés sous THM, le fait que les THM ne feraient qu'accélérer l'apparition de tumeurs préexistantes qui seraient de toute façon survenues plus tard, ou que les THM seraient dénués de risques lorsqu'ils sont instaurés dès la survenue de la ménopause. Nous montrons que ces affirmations ne sont pas étayées par les données épidémiologiques actuelles.

Summary. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy (MHT), indicated for the treatment of troublesome climacteric symptoms, is recognized as carcinogenic to humans. We present the available epidemiologic evidence concerning its link with the risks of breast, ovarian, endometrial and colorectal cancers. While results on cancers other than breast cancer are still imprecise or even contradictory, there is a clear increase in breast cancer risk associated with the use of estrogen-progestagen MHT. Attempts to play down in the public opinion the risk of breast cancer associated with these treatments evoke a better prognosis of tumors induced by MHT, the fact that MHT would only accelerate the presentation of pre-existing breast tumors that would otherwise have appeared later, or that MHT would be devoid of risks when initiated close to menopause onset. We show that these assertions are not supported by the available epidemiological evidence.

Certains médicaments sont des cancérigènes pour l'homme. Ces médicaments dont la cancérigénicité pour l'homme est établie sont des hormones utilisées surtout comme traitement de la ménopause, comme contraceptif ou comme traitement du cancer, notamment du cancer du sein, des immunosuppresseurs utilisés en prévention de rejet post-transplantation ou dans des maladies auto-immunes, des anticancéreux et enfin quelques autres traitements. Naturellement, ce n'est pas

parce qu'un médicament accroît le risque de cancer qu'il ne peut être prescrit : les risques peuvent en effet être faibles et/ou lointains et le médicament peut soigner efficacement des maladies graves et rapidement mortelles. Par ailleurs, certains médicaments peuvent être cancérigènes pour certains organes et en protéger d'autres : c'est le cas des contraceptifs estroprogestatifs qui augmentent de façon transitoire le risque de cancer du sein, tout en diminuant de façon plus durable les risques de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire. Le Centre International de Recherche sur le Cancer a récemment publié une revue générale sur le sujet. La liste des médicaments classés comme certainement cancérigènes pour l'homme figure dans les tableaux 1 et 2. Nous ne discuterons que les effets cancérigènes des traitements hormonaux de la ménopause (THM) parce qu'ils ont été très largement utilisés, qu'ils sont encore utilisés au-delà des indications actuelles de troubles gênants du climatère à traiter pendant une période courte, et parce qu'il existe aujourd'hui des tentatives pour minimiser auprès du public le risque bien réel de cancer du sein associé à ces traitements.

Le traitement hormonal de la ménopause pour les femmes ayant un utérus intact consiste généralement en un estrogène associé à un progestatif ; en effet, les estrogènes utilisés seuls augmentent considérablement le risque de cancer de l'endomètre (cf. infra). Parmi les cancers dont le risque est probablement influencé par la prise d'un traitement de la ménopause, nous nous intéresserons à ceux dont la mortalité est la plus élevée : cancer du sein (~12 000 décès en France en 2010 chez les femmes), cancer colorectal (~8200), cancer de l'ovaire (~3500), et cancer de l'endomètre (~1700).

Risque augmenté de cancer du sein :

Les études observationnelles ainsi que l'essai randomisé Women's Health Initiative (WHI) ont clairement démontré que les THM estroprogestatifs augmentent le risque de cancer du sein¹. L'ensemble des études montre une augmentation de risque de 30 à 70% pendant l'utilisation du traitement^{2,3}. Le sur-risque diminue rapidement après l'arrêt, mais on ne sait pas s'il rejoint celui des femmes n'ayant jamais pris ce traitement⁴. En effet, si les études épidémiologiques montrent

clairement que les THM estro-progestatifs ont au moins un effet promoteur sur des tumeurs déjà existantes, on ne sait pas s'ils ont également pour effet d'initier des cancers de novo. Concernant leur effet promoteur, on ne sait pas non plus s'ils accélèrent la survenue de tumeurs qui seraient apparues plus tard, ou s'ils sont capables de faire évoluer des tumeurs qui seraient restées indétectables sinon. En tout cas, s'ils avaient pour effet uniquement d'accélérer l'apparition clinique de tumeurs préexistantes, on devrait trouver un déficit de cas de cancers du sein après l'arrêt du traitement par rapport aux femmes jamais traitées, ce qui n'est pas le cas⁵. Par ailleurs, dans l'essai WHI, à surveillance égale, les cancers diagnostiqués chez les femmes du groupe estroprogestatif étaient à un stade plus avancé que chez les femmes du groupe placebo, peut-être parce plus difficiles à identifier sur les images radiologiques⁶. Dans la composante observationnelle de l'étude WHI, la survie après cancer du sein était identique parmi les femmes traitées et les femmes non traitées qui avaient réalisé une mammographie dans les deux années précédant leur entrée dans l'étude⁷. L'utilisation du THM a fortement baissé après 2002, à la suite des résultats de l'essai américain WHI qui montrait une augmentation du risque cardiovasculaire⁸ et de l'étude de cohorte Million Women Study (MWS) qui confirmait l'augmentation du risque de cancer du sein⁹; on a alors rapidement observé, dans de nombreux pays, une baisse de l'incidence des cancers du sein parmi les femmes de plus de 50 ans, l'explication la plus probable étant la diminution marquée de l'utilisation des THM^{10,11}. Depuis la WHI et la MWS, relativement peu d'études sur le lien entre la prise de THM et le risque de cancer du sein ont été réalisées. Récemment cependant, il a été trouvé qu'initier un THM sans tarder après l'installation de la ménopause ne minorait absolument pas le sur-risque de cancer du sein^{5,12,13}. Une étude de cohorte française suggère que le choix de la composante progestative du THM pourrait moduler le risque de cancer du sein associé aux THM : dans cette étude, la progestérone micronisée orale et son isomère, la dydrogestérone, étaient associés à des sur-risques de cancer du sein moindres que les autres composantes progestatives¹⁴. Néanmoins, le risque augmentait tout de même avec la durée de traitement, et, en contrepartie, ces progestatifs apporteraient une protection insuffisante vis-à-vis du cancer de l'endomètre¹⁵.

Les traitements par estrogènes seuls, qui sont réservés aux femmes hystérectomisées, sont associés à un risque de cancer du sein certainement moins élevé que celui induit par les traitements estroprogestatifs, mais la question de savoir si les estrogènes seuls augmentent, diminuent, ou ont un effet neutre sur le risque de cancer du sein si on les compare à l'absence de traitement fait toujours débat ^{2, 3, 16}.

Risque augmenté de cancer de l'ovaire ?

Il est établi que l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs réduit le risque de cancer de l'ovaire, et que cette protection persiste longtemps après l'arrêt de cette contraception¹ ; curieusement, le THM, qui consiste lui aussi généralement en une combinaison estroprogestative, semble associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Cette augmentation est de l'ordre de 10% pour les associations estroprogestatives et de 20 à 30% pour les estrogènes seuls, selon des méta-analyses fondées cependant sur des données hétérogènes ^{17, 18}. Comme pour le cancer du sein, des diminutions d'incidence du cancer de l'ovaire ont été observées aux États-Unis parmi les femmes de plus de 50 ans lorsque la consommation de THM a fortement diminué ¹⁹, sans que cela constitue une preuve de relation de cause à effet. À mesure que l'on s'éloigne de l'exposition au THM, il semblerait que le sur-risque de cancer de l'ovaire disparaisse. ²⁰⁻²²

Risque de cancer colorectal ?

Les données épidémiologiques sur un lien éventuel entre THM et risque de cancer colorectal sont équivoques, mais globalement elles indiquent que la prise de THM pourrait diminuer le risque de l'ordre de 20% ^{23, 24}. Cependant, alors que dans l'essai WHI le traitement estroprogestatif à l'étude était associé à une diminution significative du risque de cancer colorectal, les cancers diagnostiqués dans le groupe traité l'étaient à un stade plus avancé que dans le groupe placebo ²⁵, ce qui vient ajouter aux doutes sur les bénéfices du THM en termes de risque de cancer colorectal.

Risque de cancer de l'endomètre

L'endomètre est l'une des principales cibles des stéroïdes sexuels. C'est dans les années 1970 que l'on s'est rendu compte que les THM, qui consistaient alors en des estrogènes seuls, augmentaient considérablement le risque de cancer de l'endomètre^{26, 27}. C'est pour réduire ce risque que les THM ont ensuite consisté en des associations estroprogestatives pour les femmes ayant un utérus intact, la composante progestative s'opposant à la prolifération endométriale induite par les estrogènes²⁸ (mais augmentant en parallèle le risque de cancer du sein ... cf. supra). Il est intéressant de noter que les contraceptifs estroprogestatifs réduisent le risque de cancer de l'endomètre avec une certaine persistance de cette réduction pendant au moins 15 ans après l'arrêt¹, les mécanismes de cet effet à long terme n'étant pas connus. Pour ce qui est des THM estroprogestatifs, on n'est actuellement pas certain de leur totale innocuité vis-à-vis du risque de cancer de l'endomètre. Plus précisément, il semblerait que différentes modalités d'administration de la composante progestative puissent aboutir à des risques augmentés, diminués, ou inchangés : selon les études d'observation disponibles, lorsque la composante progestative est prise moins de 10 jours par mois, le risque de cancer de l'endomètre est augmenté, mais il est diminué lorsque la prise est quotidienne (et il ne serait pas modifié pour des fréquences intermédiaires)^{1, 29, 30}. Néanmoins, on ne sait pas si l'utilisation pendant plus de 5 ans d'un THM dont la composante progestative est prise plus de 10 jours par mois ne finit pas aussi par augmenter le risque de cancer de l'endomètre³⁰. Par ailleurs, alors que les THM dont la composante progestative consiste en de la progestérone micronisée ou en dydrogestérone seraient associés, aux doses utilisées en France, à un sur-risque de cancer du sein moindre que les autres associations estroprogestatives¹⁴, leur protection endométriale serait insuffisante¹⁵.

Voie d'administration des estrogènes : une influence limitée

Si la voie d'administration des estrogènes (orale vs. transdermique, c'est-à-dire sous forme de patchs ou de gels) est un paramètre potentiellement important pour le risque de thrombose veineuse, elle ne semble pas avoir d'influence sur l'augmentation de risque de cancer du sein³¹. Concernant les autres localisations cancéreuses, les données comparant voie orale et transdermique sont rares ou

contradictoires. Il convient donc de considérer que ce qui a été énoncé précédemment s'applique aux THM contenant des estrogènes oraux ou transdermiques.

Conclusion

Bien que la question de la balance bénéfices-risques associée au THM soit complexe et que de nombreuses inconnues demeurent, les données épidémiologiques disponibles actuellement ne permettent nullement de qualifier l'augmentation du risque de cancer du sein qui lui est associée de « faible »*, ni d'écarter la possibilité qu'en plus d'un effet promoteur sur des tumeurs préexistantes, il pourrait avoir un effet initiateur**, ni d'affirmer qu'il induit des tumeurs de bon pronostic ou encore de considérer que « le traitement de la ménopause n'aurait que des effets favorables quand il est donné juste après la ménopause et non pas après 60 ans »***.

Par ailleurs, mettre en évidence des variations de risque de 10% à 20% est vraiment difficile dans des études observationnelles car les populations d'utilisatrices et de non-utilisatrices sont a priori différentes et n'auraient probablement pas les mêmes risques en l'absence de traitement de la ménopause. Il n'est pas toujours possible de réaliser des analyses statistiques prenant en compte ces différences. Les essais sont rares et ne sont pas conçus pour étudier des effets indésirables heureusement relativement peu fréquents.

* <http://www.gemvi.org/traitement-menopause.php>

** <http://www.aufeminin.com/societe/09-chat-cancer-du-sein/09-chat-cancer-du-sein.asp>

*** <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/menopause/articles/8696-menopause-ths-mode-emploi.htm>.

Tableau 1 : Liste des traitements hormonaux et immunosuppresseurs certainement cancérogènes pour l'homme

Traitement	Indication	Risque augmenté de cancer	Risque réduit
Hormonal			
Traitement de la ménopause combinant œstrogène et progestatif	Trouble du climatère, prévention et traitement de l'ostéoporose	Cancer du sein	
Traitement de la ménopause par œstrogène seul	Trouble du climatère, prévention ostéoporose le plus souvent après hystérectomie	- Cancer de l'endomètre et de l'ovaire - Peut-être cancer du sein	
Contraceptifs oraux combinant œstrogène et progestatif	Contraception, traitement de l'acné	Cancer du sein, du col de l'utérus, du foie	Cancers de l'endomètre et de l'ovaire
Diéthylstilbestrol	Prévention des fausses couches, traitement de la ménopause, pilule du lendemain...*	- Cancer du sein chez les femmes exposées - Cancer du vagin et du col chez les filles exposées in utero - Peut-être cancer du sein chez les filles exposées in utero et cancer du testicule chez les garçons exposés in utero - Peut-être cancer de l'endomètre chez les femmes exposées	
Tamoxifène	Cancer du sein	Cancer de l'endomètre	Cancer du sein
Immunosuppresseur**			
Azathioprine	- Antirejet après greffe de rein - Polyarthrite rhumatoïde	Lymphome non hodgkinien, et cancer de la peau	
Ciclosporine	Immunosuppresseurs post-greffes de moelle, rein, foie, pancréas, cœur, poumon et cœur-poumon	Lymphome hodgkinien, cancer de la peau et d'autres localisations	

D'après IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100(A), 2012; et la référence #1 (Grosse Y, et al. 2009).

*Le diéthylstilbestrol n'est plus utilisé pour ces indications. Son usage est limité au traitement du cancer de la prostate.

** A cette liste il faut probablement ajouter le tacrolimus qui est un immunosuppresseur plus puissant que la ciclosporine.

Tableau 2 : Liste des traitements anticancéreux et autres certainement cancérogènes pour l'homme

Traitement	Indication	Risque augmenté de	Risque réduit
Anti-cancéreux			
Busulfan	Leucémies myéloïdes chronique	Leucémie myéloïde aiguë	
Chlorambucil	Leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenstrom, lymphome de Hodgkin	Leucémie myéloïde aiguë	
Méthyl-CCNU	Divers cancers	Leucémie myéloïde aiguë	
Cyclophosphamide	Nombreux cancers, en association	Cancer de la vessie et leucémie myéloïde aiguë	
Etoposide combiné au cisplatine et à la bléomycine	Testicule, poumon à petites cellules, leucémies aiguës	Leucémie myéloïde aiguë	
Melphalan	Myélome multiple, ovaire, sein, neuroblastome	Leucémie myéloïde aiguë	
MOPP (combinaison)	Maladie de Hodgkin	Cancer du poumon et leucémie myéloïde aiguë	
Thiotépa	Cancer superficiel de la vessie, du sein, de l'ovaire	Leucémies	
Tréosulfan	Cancer de l'ovaire, mélanome, cancer du sein	Leucémie myéloïde aiguë	
Chlornaphazine	Maladie de Hodgkin, <i>Polycythemia vera</i>	Cancer de la vessie	
Divers			
Plantes contenant de l'acide aristolochique	Médecine traditionnelle chinoise vendue en Europe comme amaigrissant	Cancer du bassinet rénal et de l'uretère	
Methoxsalène plus rayonnement ultra-violet		Cancer de la peau	
Phénacétine	Antalgique	Cancer du bassinet et de l'uretère	

D'après IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100(A), 2012; et la référence #1 (Grosse Y, et al. 2009)

Références

1. Grosse Y, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol* 2009;10:13-4.
2. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005;11(6):545-560.
3. Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2005;12(6):668-678.
4. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005;11(6):561-573.
5. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(4):296-305.
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-3253.
7. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(8):526-535.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
9. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
10. Ringa V, Fournier A. La diminution de l'utilisation du traitement hormonal de la ménopause a-t-elle fait baisser l'incidence du cancer du sein en France (et ailleurs)? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:297-301.
11. Zbuk K, Anand SS. Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: magnitude and time lags in different countries. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(1):1-7.
12. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27(31):5138-5143.
13. Prentice RL, Manson JE, Langer RD et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170(1):12-23.

14. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
15. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172(12):1394-1403.
16. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295(14):1647-1657.
17. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):453-463.
18. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* 2009;115(3):531-539.
19. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS et al. Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31(17):2146-2151.
20. Zhou B, Sun Q, Cong R et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):641-651.
21. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-1710.
22. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302(3):298-305.
23. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106(5):574-582.
24. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012;130(2):419-430.
25. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(10):991-1004.
26. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293(23):1167-1170.
27. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293(23):1164-1167.
28. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD000402.
29. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.

30. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013. [Epub ahead of print]
31. Fournier A. Should transdermal rather than oral estrogens be used in menopausal hormone therapy? A review. *Menopause Int* 2010; 16(1): 23-32.