



Certaines inquiétudes voient le jour chez des patientes traitées pour un cancer du sein et nécessitant un traitement hormonal prescrit dans les suites du traitement chirurgical. Elles entendent d'un côté que les hormones peuvent jouer un rôle dans la multiplication des cellules cancéreuses et, de l'autre, elles subissent cette prescription. Par ailleurs, d'autres questions sont posées par des patientes prenant un traitement hormonal pour d'autres motifs, pilules ou traitement hormonal de substitution de la ménopause (THS). Cet article informatif a pour but de préciser certaines données pour mieux comprendre leur rôle et donner des éléments de réponse à nos patientes.

par Jean-Claude Ferrandez, Avignon

## CANCER DU SEIN ET HORMONES

### Tour d'horizon

Certains cancers du sein sont qualifiés d'hormono dépendants lorsque leurs cellules possèdent des récepteurs hormonaux favorisant leur multiplication. Actuel-

lement, 2 cancers du sein sur 3 sont hormono dépendants. Compte tenu du nombre annuel de nouveaux cancers du sein (50 000 en France avec une augmen-

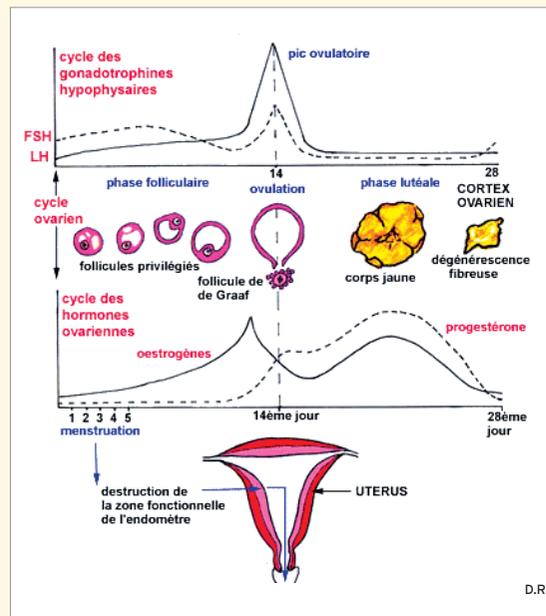
tation de 1 000 cas chaque année), nous comprenons que sur ce sujet, les questions de nos patientes puissent être nombreuses. Ce questionnement est d'autant plus renforcé que, dans l'esprit collectif, la notion d'hormones est associée à deux traitements largement répandus : la "pilule" et le traitement hormonal de substitution de la ménopause (THS) à qui sont attribués des effets secondaires nocifs. De là à voir se dresser des oppositions systématiques à ces deux traitements, il n'y a qu'un pas que certains franchissent avec la même facilité que ceux qui affirment que le port du soutien-gorge est responsable du cancer du sein ! Si l'on sait par ailleurs qu'un traitement hormonal peut être prescrit dans le cas du cancer du sein, il y a de quoi en embrouiller certaines.

### Le cancer du sein

La multiplication cellulaire est un phénomène naturel qui permet à l'individu de se développer, de grandir et de restaurer les cellules mortes naturellement ou détruites. Croissance et restauration cellulaires ne sont possibles que par le phénomène de division par mitose (qui est le plus fréquent, la méiose ne concernant qu'une infime partie de l'ensemble de nos cellules).

A partir d'une cellule mère, deux cellules identiques sont créées. De façon concomitante, leur création est associée à la programmation de leur mort : l'apoptose. La régulation de cette multiplication cellulaire est sous la dépendance des facteurs de croissance et des hormones. Ce phénomène est complexe. Le dérèglement de ses mécanismes joue un rôle dans le processus cancéreux. Les cancers correspondent à une modification génétique du programme, qui devient responsable d'une multiplication cellulaire anarchique et d'une perte de l'apoptose.

Le cancer du sein est un processus qui se développe dans la majorité des cas sur l'épithélium des canaux galactophores où il reste initialement limité. Son expansion au tissu voisin caractérise la forme invasive de certaines des cellules de la tumeur initiale. Leur passage dans le tissu interstitiel et leur résorption dans le système vasculaire favorisent leur embolisation à distance où elles peuvent coloniser certains tissus et créer des métastases sur des sites sensibles (os, poumon, foie, cerveau). Les voies de dissémination sont initialement lymphatiques. Le traitement du cancer du sein est basé sur le diagnostic histologique de la tumeur prélevée par tumorectomie (traitement conservateur) ou mastectomie (traitement radical). L'analyse de la tumeur permet sa classification. Le curage axillaire traditionnel ou la technique du "ganglion sentinelle" établissent le statut d'envahissement des nœuds lymphatiques axillaires. Lors de nœuds envahis (N+) ou non envahis (N-) mais associés à des facteurs de mauvais pronostics,



Cycle menstruel.

une chimiothérapie est prescrite. Ce traitement chirurgical et médical est complété par une radiothérapie dont le but est le contrôle local de la maladie infra clinique.

### Les hormones féminines

La relation entre cancer du sein et hormones sexuelles féminines est établie de façon formelle pour 2 cancers du sein sur 3. Il s'agit du groupe des cancers hormono dépendants. Dès les siècles précédents, cette relation avait été indirectement suggérée par l'observation des femmes qui, allaitant longtemps (nourrices) ou ayant de nombreux enfants, semblaient moins atteintes par la maladie. Le lait ou la maternité étaient alors considérés comme des protecteurs du risque de cancer. De nos jours, la relation de cause à effets est établie. Le phénomène qui réduit ce risque est la diminution du nombre de stimulations hormonales exclues par la disparition des cycles durant ces périodes.

Les hormones féminines sont en relation avec le sein dès le début de son développement puisque c'est l'une d'entre elles, l'œstradiol, qui est responsable de son développement à l'adolescence chez la petite fille. Le sein reste un tissu sensible aux hormones tout au long de la vie. Les hormones féminines ont une action déterminante dans le développement du sein et dans ses modifications au cours des cycles. L'œstradiol → → →

#### DÉFINITION : HORMONE

Substance produite par une glande ou par un tissu et transportée par le sang pour agir sur un organe ou sur un autre tissu situé à distance.

→→→ et la progestérone sécrétés permettent les modifications à la fois du sein et de l'endomètre.

La sécrétion des hormones ovariennes est sous la dépendance de l'hypophyse qui contrôle leur sécrétion via l'hormone lutéinique et l'hormone folliculo stimulante (LH et FSH). L'œstradiol et la progestérone sont sécrétés par les ovaires. L'œstradiol est sécrété dès le début du cycle pour atteindre son maximum au 14<sup>e</sup> jour et déclencher la ponte ovulaire. Dès lors, sa production décline et le corps jaune sécrète de la progestérone. La muqueuse de l'endomètre se prépare à une éventuelle nidation pour accueillir un ovocyte fécondé. Si la fécondation n'a pas lieu, le taux de ces deux hormones chute au 28<sup>e</sup> jour, les règles apparaissent et le cycle se reproduit. Cette production d'hormones a lieu tout le temps de la vie hormonale de la femme, des premières règles jusqu'à la ménopause. La longueur de la vie hormonale augmente le risque des cancers du sein hormono dépendants. Premières règles précoces et ménopause tardive sont donc des paramètres à prendre en compte.

Le cycle hormonal rythme la vie de la femme en générant des modifications cycliques, modifiant perméabilité capillaire, humeur, libido, fatigabilité. Les seins sont particulièrement soumis aux variations de ces deux hormones. Au cours du cycle, les variations de perméabilité capillaire provoquent des changements de volume et de sensibilité.

### Les hormones prescrites dans le cancer du sein

La chirurgie du cancer du sein permet de déterminer des éléments pronostics et de conduite thérapeutique à tenir. L'analyse histo-chimique de la tumeur cancéreuse permet la mesure de la présence de récepteurs hormonaux. Les récepteurs situés sur les cellules cancéreuses reçoivent ces hormones qui viennent s'y fixer et favoriser leur multiplication. Le dosage de ces récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) est effectué. Cette sensibilité aux hormones détermine

l'hormono dépendance de la tumeur, appréciée en termes de pourcentage RE ou RP.

En cas d'hormono dépendance, la stratégie consiste à prescrire un médicament qui vient se positionner au niveau cellulaire sur la zone cible recevant ces hormones. La substance anti-hormone, se substituant à l'hormone, réalise un leurre à la cellule cancéreuse empêchant son action multiplicatrice. Il s'agit des Modulateurs Sélectifs des Récepteurs des Estrogènes (Selectiv Estrogen Receptor Modulator SERM) et des anti-œstrogènes purs. Le tamoxifène représente la forme répandue de ces molécules. Elles possèdent un effet positif de prévention de l'ostéoporose.

Dans cet esprit, on comprend que par le passé, pour limiter la production de ces hormones féminines, une castration chirurgicale (ovariectomie) ou radiothérapique aient pu être utilisées.

La lutte contre les œstrogènes ne se limite pas à celle des hormones ovariennes. Une fois ménopausée, la femme poursuit une production d'œstrogènes issus d'une autre origine que les ovaires. Sous l'effet de réactions, les androgènes (androsténédione et testostérone) se convertissent en œstrogènes. Cette transformation se réalise entre autres dans les glandes cortico-surrénales, dans les graisses périphériques et le sein. Cette métamorphose est rendue possible par une enzyme : l'aromatase. La prise d'inhibiteurs de cette enzyme (anti-aromatases), prend alors tout son sens dans le traitement de certains cancers du sein poursuivant un but identique de lutte contre l'action hormonale. Les anti-aromatases ont des avantages pour le traitement des cancers du sein et la prévention, mais présentent une augmentation du risque d'ostéoporose. Ils ne sont pas prescrits avant la ménopause.

### Les effets secondaires associés au traitement hormonal du cancer du sein

Le tamoxifène présente certains effets secondaires connus : les complications thrombo-emboliques et la

#### RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ CONCERNANT LE THS

(11 mai 2004)

1. Chez une femme présentant des troubles du climatère gênants ou perçus comme tels et qui consulte à cet effet, les THS sont, quel que soit le statut de la patiente vis-à-vis de l'ostéoporose, recommandés comme traitement de 1<sup>re</sup> intention (grade A). Ces troubles constituent, chez la femme qui le demande, l'indication majeure du THS. Cette prescription est néanmoins subordonnée à la délivrance d'une information objective sur les bénéfices et les risques relatifs au THS prescrit et à leur acceptation par la patiente.
2. Qu'il s'agisse de cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire, les sur-risques démontrés ou suspectés ne remettent pas en question, à eux seuls, l'indication du THS pour les femmes dont les troubles du climatère justifient la prescription d'un THS (grade A). Un antécédent personnel de cancer du sein est une contre-indication à la prescription de THS (grade A).

transformation maligne de l'endomètre. Dans ce contexte, une évaluation du risque de thrombose est appréciée. L'endomètre fait l'objet d'une surveillance clinique et échographique qu'il est préconisé de réaliser annuellement. Le rapport bénéfice/inconvénient reste en faveur de la prise du tamoxifène. La prise de poids sous ce médicament est également fréquente.

L'utilisation des anti-œstrogènes purs donne des résultats aussi efficaces que le tamoxifène sans induire les effets sur l'endomètre et le risque veineux. Dans certaines situations, les progestatifs sont parfois prescrits en tant qu'anti-estrogènes mais induisent un risque élevé thrombo-embolique.

Les anti-aromatases sont responsables de certaines douleurs (musculaires et articulaires). Elles augmentent aussi les bouffées de chaleur et l'ostéoporose.

### Traitement hormonal substitutif de la ménopause et le cancer du sein

La ménopause correspond à l'arrêt du cycle ovarien. Cet arrêt est rarement brutal, les cycles sont moins réguliers. La ménopause est admise lorsque les règles ont disparu depuis un an. La ménopause s'accompagne parfois, mais pas systématiquement, d'un cortège de signes associés. Les bouffées de chaleur en sont les représentantes les plus impopulaires mais pas nécessairement les plus désagréables comparées aux sueurs nocturnes, insomnies, douleurs articulaires, dépression, baisse de la libido, sécheresse vaginale. C'est dans cet esprit que les femmes ont pris pour des raisons de confort un traitement hormonal substitutif efficace pour traiter la carence en œstrogènes. Parallèlement à cela, il a une action bénéfique sur l'ostéoporose.

Ce traitement a été accusé via une certaine presse et le colportage d'idées, de donner le cancer du sein. Pour éclaircir la situation, le Conseil scientifique de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire a publié sa position par l'analyse complexe des études publiées en 2006. Les œstrogènes n'augmentent pas le risque de cancer lorsqu'ils sont donnés seuls. Les œstrogènes seuls donnés aux femmes hystérectomisées n'augmentent pas le risque de cancer du sein (recul de 7,2 ans). Une étude de la MGEN ayant suivi

70 000 femmes sous œstrogènes cutanés naturels et progestérone micronisée ne met pas en évidence d'augmentation du risque. Ce THS cutané prescrit n'augmente pas le risque thrombotique.

La référence à certains travaux américains sur ce sujet ne permet pas d'en transposer leurs conclusions en France. Le THS utilisé aux États-Unis est différent du français et s'adresse à des femmes différentes.

### Les hormones : surpoids et risque de cancer du sein

L'obésité est un facteur de mauvaise santé reconnu depuis toujours. Surpoids et obésité sont maintenant rattachés à un risque augmenté de cancer du sein si la prise de poids se réalise après l'âge de 20 ans. Chez les femmes obèses, ce risque est élevé du fait des œstrogènes circulant en relation avec la quantité de tissus adipeux qui sont la principale source d'œstrogènes après la ménopause. Le volume augmenté du sein pourrait être à l'origine de certains retards diagnostiques mammographiques. Avec le THS, le problème devient alors celui de la prise de poids associée à la prise du traitement.

**La Société française de sénologie et de pathologie mammaire confirme l'importance de respecter les contre-indications et les limites d'emploi du THS mais considère que la balance bénéfice/risque du THS est favorable à celui-ci chez les femmes de la cinquantaine, indemnes de pathologies mammaires, ayant un syndrome climatérique et/ou un risque d'ostéoporose. L'augmentation du risque de cancer du sein est faible et acceptable dans ce contexte, notamment pour des durées d'utilisation inférieures à 10 ans.**

**En définitive, la relation qui existe entre cancer du sein et hormones est une relation de mauvaise mais aussi de bonne complicité. Certaines d'entre elles jouent un rôle dans la cancérogénèse, les autres dans le traitement de la maladie. ■**

#### LECTURES

- **Cancers du sein, incidence et prévention** Bull. Acad. Nationale Méd., 2008, 192, n°1, 161-180.
- **Hormones et cancer du sein.** Plaquette de vulgarisation réalisée par Europa Donna Forum France téléchargeable sur [www.europadonna.fr](http://www.europadonna.fr).
- **Conseil scientifique de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire : La position de la SFSPM sur le THS : évaluation du risque et du bénéfice à travers une étude bibliographique.** La lettre du sénologue, 2006, 33, 38-40.
- **Cancer du sein et grossesse.** D Serin, M Escoute. 2002, Kinésithérapie Scientifique, 423, 31-37.