

0	14	3	13	0	14	3	13	0	14	3	13
7	9	4	10	7	9	4	10	7	9	4	10
12	2	15	1	12	2	15	1	12	2	15	1
11	5	8	6	11	5	8	6	11	5	8	6
0	14	3	13	0	14	3	13	0	14	3	13
7	9	4	10	7	9	4	10	7	9	4	10
12	2	15	1	12	2	15	1	12	2	15	1
11	5	8	6	11	5	8	6	11	5	8	6
0	14	3	13	0	14	3	13	0	14	3	13
7	9	4	10	7	9	4	10	7	9	4	10
12	2	15	1	12	2	15	1	12	2	15	1
11	5	8	6	11	5	8	6	11	5	8	6
0	14	3	13	0	14	3	13	0	14	3	13
7	9	4	10	7	9	4	10	7	9	4	10
12	2	15	1	12	2	15	1	12	2	15	1
11	5	8	6	11	5	8	6	11	5	8	6

1. Le carré de quatre cases de côté situé au centre (*en vert*) est hypermagique : non seulement les sommes de lignes, des colonnes et des diagonales sont égales à 30, mais également les sommes des diagonales brisées. Ces dernières sont les diagonales différentes de quatre nombres obtenues lorsque l'on reporte le carré central dans toutes les directions (*diagonales bleutées*). De surcroît, la somme des nombres de chaque sous-carré de deux cases de côté est également égal à 30 (*par exemple, les carrés jaunâtres, en bas à gauche*).

nombres sont dans l'ordre naturel. Autrement dit, il y a une correspondance unique entre les carrés réversibles et les carrés hypermagiques (*voir la figure 2*). Or, il est aisé de construire un carré réversible duquel on déduit le carré hypermagique correspondant par l'opération inverse. Pour construire tous les carrés hypermagiques d'ordre quatre, on construit tous les carrés réversibles, d'ordre quatre (ce qui est possible, car ils forment un ensemble de carrés connus) que l'on transforme en leurs carrés hypermagiques correspondants.

Par cette méthode, on retrouve les 48 carrés hypermagiques d'ordre quatre déjà connus, mais on peut construire les 368 000 carrés hypermagiques d'ordre huit ou les 6×10^{37} carrés hypermagiques d'ordre 32, ce dont même l'ordinateur le plus puissant était incapable. À 85 ans, K. Ollerenshaw est une vivante et dynamique illustration que : «Les joies de la découverte ne sont pas un privilège réservé aux jeunes».

0	1	2	3
4	5	6	7
8	9	10	11
12	13	14	15

↔

0	14	3	13
7	9	4	10
12	2	15	1
11	5	8	6

2. Pour passer du carré réversible (*à gauche*) au carré hypermagique équivalent (*à droite*), on inverse l'ordre des deux dernières lignes, puis l'ordre des deux dernières colonnes ; enfin, on déplace l'entier de la position (i, j) à la position ($i + 2j, 2i + 3j$), ces derniers étant pris modulo 4 (i et j désignent respectivement le numéro de la ligne et celui de la colonne, pris entre 0 et 3).

Hormones et ménopause

CRAIG JORDAN

Des composés nommés SERM semblent efficaces contre le cancer du sein, l'ostéoporose et divers troubles associés à la ménopause.

De nombreux endocrinologues s'intéressent aujourd'hui aux modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes, ou SERM (d'après les initiales de leur nom anglais : *selective estrogen receptor modulators*). Dans certains tissus, ces molécules agissent comme les hormones féminines nommées estrogènes ; dans d'autres, elles bloquent l'action de ces hormones.

Au printemps 1998, une vaste étude a montré qu'un de ces composés, le tamoxifène, prévient le cancer du sein chez les femmes jeunes (35 ans) qui ont un risque élevé d'avoir ce type de cancer. C'est la première substance ayant un tel effet. Puis un autre essai a révélé qu'un composé de la même famille, le raloxifène, protégerait aussi contre le cancer du sein quand il est administré à des femmes ménopausées, sans facteur de risque particulier (hormis leur âge).

En outre, le raloxifène (aujourd'hui prescrit contre la dégradation des os, nommée ostéoporose, chez les femmes âgées) et d'autres SERM en cours d'étude semblent protéger les femmes contre diverses maladies qui surviennent après la ménopause, notamment le cancer du sein, l'ostéoporose, le cancer de l'endomètre (la paroi de l'utérus) ou les maladies des artères coronaires. Si les SERM tiennent leurs promesses, ils devraient notablement améliorer la santé des femmes du XXI^e siècle. L'histoire des SERM est remarquable. Elle commence il y a environ 40 ans et révèle que la médecine a encore beaucoup à apprendre sur l'action des hormones.

Les estrogènes, dont les SERM reproduisent certains effets, sont des molécules étonnantes, à la fois indispensables et nocives. Ils servent notamment à programmer le corps de la femme (les seins, l'utérus et le cerveau) pour la reproduction. Au cours des 20 dernières années, on a découvert qu'en agissant aussi sur d'autres organes, ces hormones

améliorent la santé des femmes. Ainsi, elles agissent sur les centres cérébraux de régulation de la température corporelle, et elles assurent l'intégrité et la lubrification de la muqueuse vaginale.

La régulation des estrogènes

Elles préservent également le cœur, limitant la formation des plaques d'athérome dans les artères coronaires, qu'elles protègent aussi en réglant la production de cholestérol dans le foie ; elles limitent la libération du cholestérol associé à des lipoprotéines de basse densité (nommées LDL), qui favorise l'athérosclérose, et augmentent la production du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (nommées HDL), qui combat les plaques d'athérome.

Les estrogènes préservent également les os, maintenant l'équilibre entre la formation et la dégradation du tissu osseux. Quelques résultats récents semblent indiquer que les estrogènes favorisent les mécanismes de la mémoire et retardent ou limitent les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les femmes perçoivent bien l'intérêt des estrogènes quand leur organisme cesse d'en fabriquer, après la ménopause (une phase qui commence vers 50 ans, quand les ovaires ont épuisé leur stock d'œufs et cessent de synthétiser l'hormone). Les bouffées de chaleur et les sudations nocturnes qui apparaissent alors durent parfois plusieurs années. Simultanément, l'augmentation du cholestérol associé aux LDL et diverses modifications du système cardio-vasculaire accroissent les risques de maladies coronariennes et d'infarctus. La diminution de la masse osseuse, amorcée un peu avant la quarantaine, s'accélère : les os sont fragilisés et se déforment souvent chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

Les estrogènes ont aussi des inconvénients qui s'accroissent après la ménopause : ils favorisent les cancers du sein ou de l'utérus. Ces hormones ne semblent pas être responsables des modifications cellulaires à l'origine des cancers, mais elles stimulent la prolifération des cellules déjà engagées sur la voie de la cancérisation. Les femmes exposées pendant plusieurs décennies à leurs propres estrogènes ont un risque accru de tumeurs du sein ou de l'utérus. Entre 60 et 79 ans, une femme sur 15 risque d'avoir un cancer du sein (le plus fréquent des deux).

À la ménopause, les femmes pallient souvent le manque d'estrogènes par des administrations d'hormones naturelles ou de synthèse. Ces traitements substitutifs augmentent la qualité de vie : ils réduisent les bouffées de chaleur et, administrés pendant longtemps, ils préviennent l'ostéoporose ; d'après diverses études épidémiologiques, ils semblent aussi réduire les risques d'infarctus. Toutefois, les estrogènes semblent favoriser les cancers du sein et de l'utérus et, chez certaines femmes, ils déclenchent la formation de caillots sanguins, potentiellement dangereux, dans les veines. Quand on ajoute à ces traitements de la progestérone ou des progestatifs de synthèse, on protège les femmes contre le cancer de l'utérus, car la progestérone déclenche des règles artificielles : la couche superficielle de la muqueuse utérine est éliminée et, avec elle, les éventuelles cellules cancéreuses. Toutefois, certaines femmes âgées rechignent à avoir de nouveau leurs règles ; de surcroît, la progestérone ne supprime pas les risques de cancer du sein, ni de formation de caillots sanguins.

Certains SERM sont intéressants parce qu'ils ont les mêmes effets bénéfiques que les estrogènes sur les os et sur le cœur, tout en agissant comme des antiestrogènes (ils empêchent

AVANTAGES DES ESTROGÈNES

INCONVÉNIENTS DES ESTROGÈNES

CERVEAU
Contrôlent les aires cérébrales qui préparent l'organisme aux fonctions de la reproduction. Participent à la régulation de la température corporelle et évitent les bouffées de chaleur. Protégeraient la mémoire.

SEIN
Programment les glandes mammaires pour qu'elles produisent du lait.

FOIE ET CŒUR
Participent à la régulation de la production du cholestérol par le foie, évitant ainsi l'athérosclérose et les infarctus.

UTÉRUS
Programment l'utérus pour qu'un fœtus puisse s'y développer.

OS
Maintiennent la densité osseuse.

SEIN
Favorisent le cancer du sein.

UTÉRUS
Favorisent le cancer de l'utérus.

1. LES ESTROGÈNES ont des effets variés sur l'organisme féminin. De nouveaux composés, nommés les SERM, devraient reproduire les effets bénéfiques des estrogènes sur le foie, le cœur et les os, et inhiber leurs effets négatifs sur le sein et l'utérus. Ils protégeraient ainsi la santé des femmes ménopausées qui ne synthétisent plus assez d'estrogènes.

les estrogènes d'agir) sur le sein et l'utérus, bloquant les effets délétères de ces hormones. Malheureusement, les SERM rendent les bouffées de chaleur encore plus désagréables, de sorte qu'ils ne sont pas utilisés en première intention. Notons que l'exercice physique, un régime alimentaire adapté et un apport régulier de calcium suffisent souvent à préserver le cœur et

les os sans traitement complémentaire. Selon certains médecins, les femmes respectant ces conseils ont même moins de risques d'avoir un cancer du sein ou de l'endomètre.

Bien que les SERM soient soudain en vedette en raison de leur potentiel préventif, le tamoxifène, découvert il y a une quarantaine d'années, est longtemps resté dans l'ombre.

Le premier antiestrogène

Personne n'avait observé qu'il agit comme les estrogènes dans certains tissus et qu'il agit comme un antiestrogène dans d'autres organes. De surcroît, le tamoxifène, dont on ne connaissait initialement que les propriétés antiestrogéniques, avait été conçu pour être un contraceptif. Or,

Comment fonctionnent les SERM

Dans certaines cellules, les SERM, tels le tamoxifène ou le raloxifène, agissent comme des antiestrogènes ; dans d'autres cellules, ils agissent comme des estrogènes. Les biologistes ont proposé plusieurs hypothèses, qui reposent sur le fonctionnement des estrogènes (*séquence a*), pour expliquer ce paradoxe apparent.

L'hormone n'agit que sur les cellules qui produisent des protéines nucléaires nommées récepteurs des estrogènes. Quand ces protéines rencontrent un estrogène (1), elles s'y fixent, changent de forme, et la paire se fixe sur un site d'ancrage, nommé élément de réponse aux estrogènes, présent sur certains gènes. Cette fixation déclenche à son tour la formation d'un complexe de transcription (2), un assemblage de «coactivateurs» et de protéines qui s'insèrent autour des récepteurs comme les pièces d'un puzzle. Le complexe active les gènes sur lesquels il est ancré. Une enzyme, l'ARN polymérase, transcrit les gènes activés en ARN messager, lequel sert à la construction des protéines codées par ces gènes. Ces protéines déclenchent alors la division cellulaire ou d'autres modifications (3).

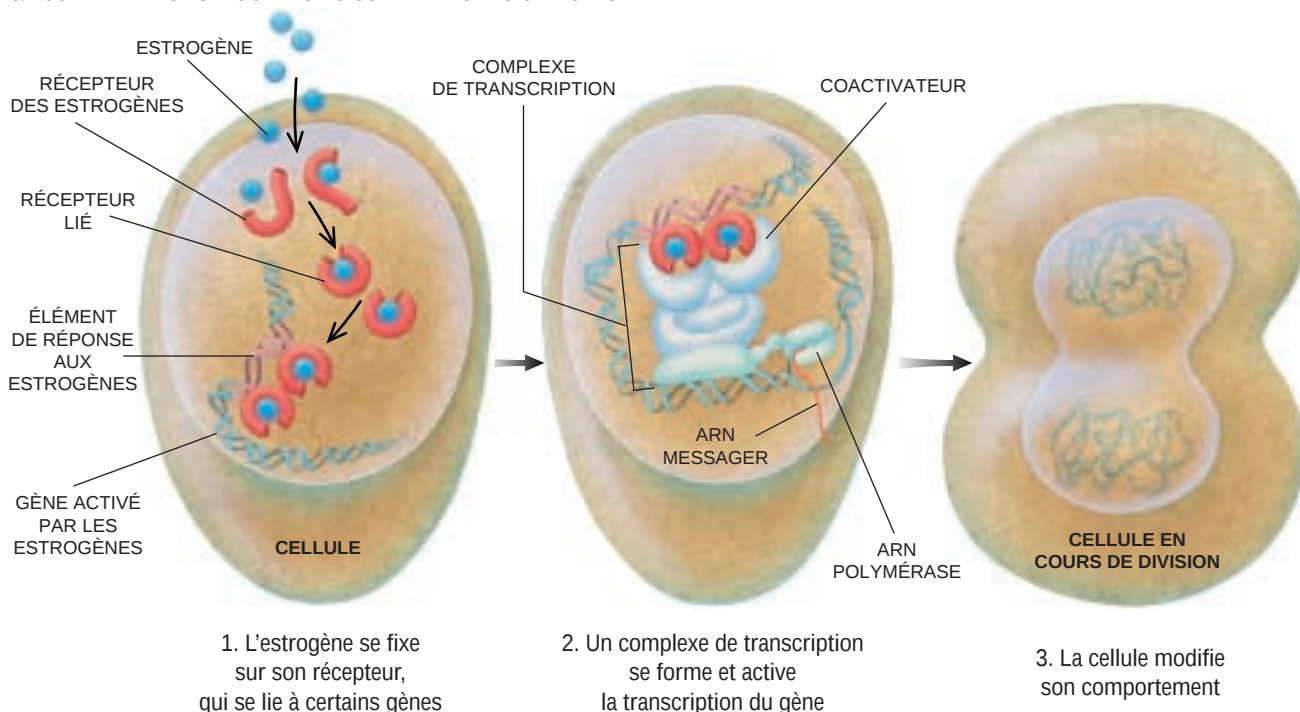
Quand un SERM bloque un estrogène, il prend la place de l'estrogène sur son récepteur (b). Il empêche l'estrogène de se fixer et le récepteur d'interagir avec les coactivateurs qui, normalement, forment avec le récepteur un complexe de transcription. En effet, lorsqu'un estrogène se fixe à son récepteur, la douzième hélice se

replie, comme une barre de sécurité se rabat sur les personnes qui prennent place dans une nacelle de grande roue. Cette rotation place certains des acides aminés qui constituent le récepteur dans une position telle qu'ils peuvent interagir avec des coactivateurs. Au contraire, quand c'est le raloxifène qui se fixe sur le récepteur, l'hélice ne se rabat pas dans une position qui autorise cette interaction. Le tamoxifène et le raloxifène perturbent le repliement en se liant à un acide aminé particulier (celui de la position 351) de la chaîne qui forme le récepteur.

Ce mécanisme explique quelques cas de résistance acquise au tamoxifène : certaines personnes sont d'abord traitées avec succès, puis le tamoxifène cesse d'agir. Dans ces cas-là, le récepteur finit par être modifié et l'acide aminé de la position 351 est remplacé par un autre. Lorsque le tamoxifène se fixe au récepteur muté, la rotation de la douzième hélice a lieu normalement. Le récepteur se comporte comme s'il était lié à un estrogène et non pas au tamoxifène : la tumeur se développe, car les estrogènes favorisent la multiplication des cellules tumorales.

Comment les SERM peuvent-ils agir comme des estrogènes dans d'autres cellules ? Ces substances agissent vraisemblablement sur le récepteur de la même façon dans toutes les cellules, de sorte qu'il faut chercher la réponse non pas dans le récepteur, mais dans les cellules elles-mêmes.

a COMMENT LES ESTROGÈNES AGISSENT DANS LES CELLULES



ce n'en est pas un. Ce fut une première désillusion qui, ironie du sort, révéla d'autres applications potentielles du tamoxifène et de ses dérivés.

L'histoire commença au début des années 1960, quand Dora Richardson, Michael Harper et Arthur Walpole, de la Société ICI, découvrirent que le tamoxifène empêchait les estrogènes de faire augmenter le volume de l'uté-

rus chez le rat : c'est un antiestrogène. L'ère de la contraception moderne venait de commencer, et l'équipe anglaise qui avait découvert la substance pensa qu'en inhibant les estrogènes dans l'utérus, le tamoxifène bloquerait les grossesses et servirait de pilule du lendemain. Toutefois, les expériences montrèrent qu'au lieu de bloquer les grossesses la substance aug-

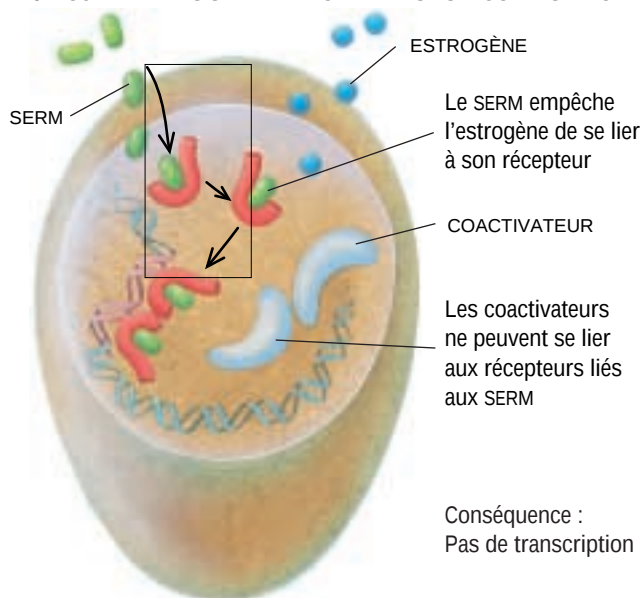
mentait les chances de maternité des femmes peu fertiles. Heureusement pour les femmes victimes d'un cancer du sein, A. Walpole supposa que ce faux contraceptif était un traitement potentiel du cancer du sein. Chargé des recherches en contraception, il ne put poursuivre l'étude de ce composé, mais encouragea d'autres biologistes à reprendre le flambeau. Ce que je fis.

Selon une des hypothèses (*c, en haut*), les cellules qui ne réagissent pas aux SERM de type estrogènes ne fabriquent sans doute pas de coactivateurs capables d'interagir avec les récepteurs liant les SERM ; au contraire, les cellules qui réagissent aux SERM produisent des coactivateurs qui déclenchent la synthèse d'un complexe de transcription fonctionnel, même quand la structure du récepteur est anormale.

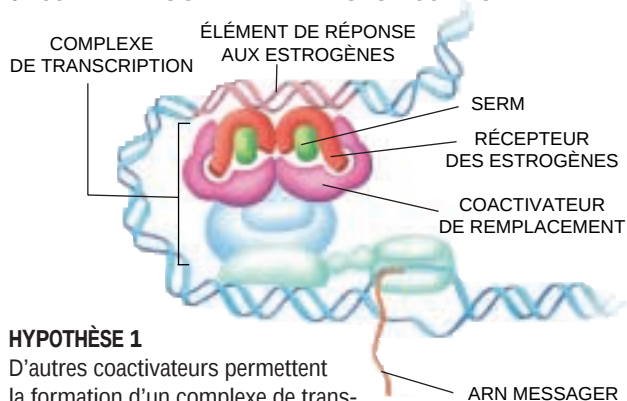
Selon une autre hypothèse, les récepteurs liés au SERM ne peuvent se fixer sur les éléments de réponse aux estrogènes des gènes. Toutefois, certains gènes offrent d'autres sites d'ancrage (*c, au milieu*). Quand les récepteurs liés à un SERM s'ancrent sur ces sites, les complexes de transcription se forment, et la production de protéines a lieu, comme si la synthèse était commandée par un estrogène.

Enfin, on a récemment découvert que le récepteur des estrogènes existe sous deux formes – au moins. On connaissait le récepteur alpha et l'on vient de découvrir le récepteur bêta. Dans les cellules qui fabriquent uniquement le récepteur alpha, les SERM empêchent les récepteurs des estrogènes de stimuler la transcription. Au contraire, dans les cellules qui fabriquent le récepteur bêta (*c, en bas*), la fixation des SERM active les récepteurs, lesquels déclenchent alors la transcription. Dans ce cas, les récepteurs formeraient un complexe de transcription en se liant non pas directement sur les gènes, mais sur des protéines nommées Fos et Jun qui, elles, se fixent sur l'ADN.

b COMMENT LES SERM EMPÊCHENT LES ESTROGÈNES D'AGIR

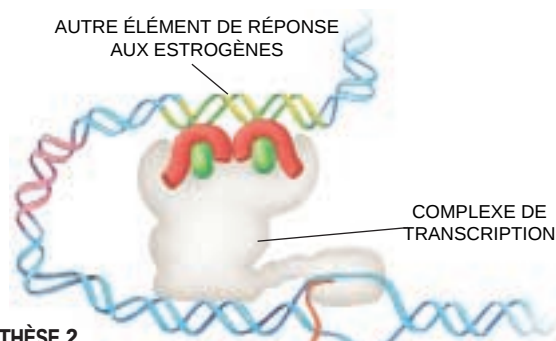


c COMMENT LES SERM IMITENT LES ESTROGÈNES



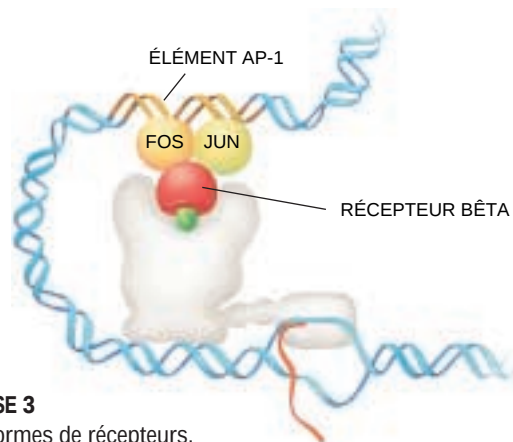
HYPOTHÈSE 1

D'autres coactivateurs permettent la formation d'un complexe de transcription ; la transcription commence.



HYPOTHÈSE 2

D'autres éléments de réponse aux estrogènes permettent aux récepteurs liés aux SERM de déclencher la transcription.



HYPOTHÈSE 3

D'autres formes de récepteurs, les récepteurs bêta, déclenchent la transcription quand la forme alpha standard manque.

Tomo Narasima

L'idée que le tamoxifène pourrait être une substance anticancéreuse résultait des découvertes que l'on venait de faire sur le rôle des estrogènes dans le déclenchement des cancers. On savait que les estrogènes favorisent la croissance des tumeurs du sein parce qu'au début du XX^e siècle, les médecins avaient découvert que l'ablation des ovaires, la principale source d'estrogènes chez les femmes, faisait régresser les tumeurs chez un tiers environ de celles qui avaient un cancer à un stade avancé (quand les ganglions lymphatiques, sous les bras, sont envahis).

Puis, en 1936, le radiologue français Antoine Lacassagne (1884-1971) supposa qu'une substance qui bloquerait les estrogènes préviendrait les cancers du sein, mais on ne disposait alors d'aucun antiestrogène. On ignorait les interactions moléculaires par lesquelles les estrogènes stimulent la croissance tumorale dans le sein ou déclenchent la maturation de l'appareil reproducteur féminin.

La cible des estrogènes fut découverte à la fin des années 1950, quand Elwood Jensen et Herbert Jacobson, de l'Université de Chicago, montrèrent que les estrogènes modifient le comportement des tissus cibles en se liant à leur récepteur, exclusivement produit dans ces tissus. Cinq ans plus tard,

ce récepteur fut isolé sur des cellules d'utérus de rat. Lorsque les estrogènes sont liés à leur récepteur, des gènes qui sont activés modifient le comportement des cellules. Ainsi, dans les seins ou dans l'endomètre, l'activation des gènes stimulés par les estrogènes aboutit à la division cellulaire.

E. Jensen fut également l'auteur du concept qui devait aboutir à la définition des indications thérapeutiques du tamoxifène : si l'état de certaines femmes s'améliorait après ablation des ovaires, pensa-t-il, c'est que leurs tumeurs contenaient de nombreux récepteurs des estrogènes. Les tumeurs se développent quand des estrogènes se lient à leurs récepteurs ; en l'absence de tels contacts, les tumeurs cessent d'augmenter et, parfois, disparaissent. Au contraire, les tumeurs qui ne réagissent pas à l'ablation des ovaires sont vraisemblablement dépourvues de récepteurs des estrogènes et se développent même en l'absence d'estrogènes. Ainsi, les traitements antiestrogènes administrés à des femmes dont les tumeurs contenaient de nombreux récepteurs devaient être bénéfiques ; au contraire, en présence de tumeurs contenant peu de récepteurs des estrogènes, un tel traitement devait être inefficace.

On a alors adapté les traitements à la présence ou à l'absence des récep-

teurs des estrogènes dans les tumeurs du sein. Le tamoxifène, en tant qu'antagoniste des estrogènes, devait bloquer la croissance des tumeurs portant des récepteurs des estrogènes, voire les faire disparaître, sans que les femmes aient à subir l'ablation chirurgicale des organes produisant ces hormones. On espérait que le tamoxifène se fixerait aux récepteurs des estrogènes dans les tumeurs du sein riches en récepteurs, empêchant ainsi les estrogènes de délivrer leurs signaux de prolifération cellulaire.

À l'époque, toutefois, de nombreux médecins étaient sceptiques. Ils mettaient alors tous leurs espoirs dans la chimiothérapie, c'est-à-dire l'administration de composés toxiques qui, véhiculés par le sang, détruisent les cellules cancéreuses (ainsi que de nombreuses cellules saines).

Malgré ce scepticisme, nous avons voulu savoir précisément si le tamoxifène freinerait la croissance des tumeurs du sein. En étudiant des cultures de cellules et des rats de laboratoire, nous avons montré que le tamoxifène empêche les estrogènes d'agir, parce qu'il occupe leurs récepteurs. Chez le rat, le tamoxifène fait diminuer la taille des tumeurs mammaires portant des récepteurs des estrogènes et empêche des agents cancérogènes de faire apparaître de nouvelles tumeurs.

Nous avons obtenu ces résultats en 1974, mais aucune évaluation du pouvoir préventif de la molécule ne fut entreprise alors. Nous avons continué nos expériences et montré que l'organisme dégrade le tamoxifène en plusieurs dérivés, ou métabolites. Des composés issus de ces dérivés sont aujourd'hui en cours d'essais cliniques ; le raloxifène en est un.

L'efficacité thérapeutique du tamoxifène

Simultanément, d'autres équipes faisaient des essais cliniques pour évaluer l'efficacité thérapeutique (mais non préventive) du tamoxifène chez des femmes ayant un cancer du sein. Au début des années 1970, deux petits essais avaient montré que la molécule faisait régresser les tumeurs chez un tiers des patientes qui souffraient d'un cancer métastasé. Les effets secondaires étaient moins graves que ceux de la chimiothérapie. Les Britanniques commencèrent à utiliser le tamoxifène en 1973, les Français en 1975.



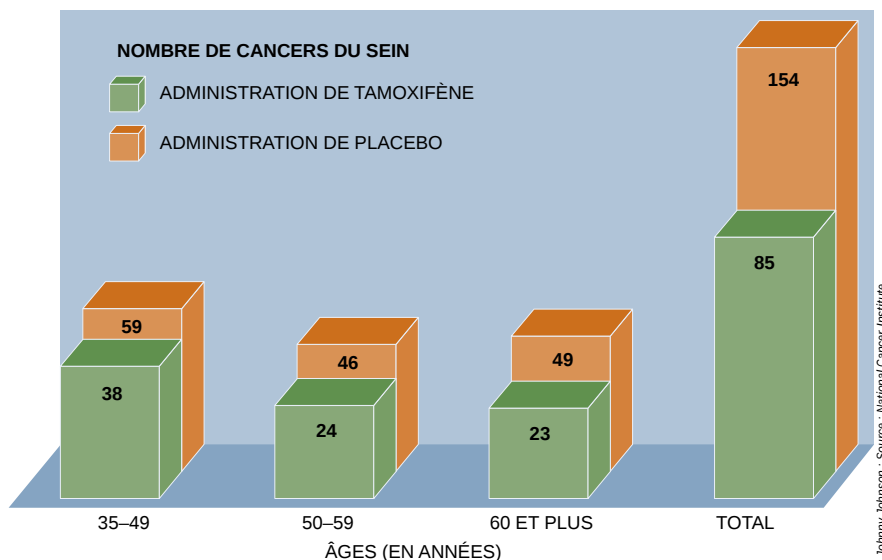
2. LA STRUCTURE du raloxifène explique son activité antiestrogène : quand un estrogène (molécule bleue, au centre) se lie à son récepteur (le ruban rouge), la douzième hélice du récepteur se replie en travers de la molécule d'estrogène (à gauche). Ce repliement met certains acides aminés en mesure d'interagir avec d'autres molécules, lesquelles déclenchent l'expression de certains gènes. En revanche, cette douzième hélice ne tourne pas quand c'est le raloxifène qui se fixe au récepteur (à droite). Cette configuration différente empêcherait le récepteur d'interagir correctement avec les molécules qui déclenchent l'expression des gènes sensibles aux estrogènes. Le raloxifène empêche la rotation de l'hélice en se liant à l'acide aminé 351 du récepteur.

On déduisit de ces premiers essais que le tamoxifène aurait un effet à plus long terme s'il était administré à des personnes dont le cancer était moins avancé. En outre, comme le tamoxifène avait un effet antiprolifératif, quelques équipes supposèrent que les femmes ayant un cancer peu étendu seraient peut-être guéries par le tamoxifène administré comme adjuvant après l'ablation des tumeurs identifiées : on espérait que le médicament détruirait les micrométastases, des amas de cellules tumorales indétectables, dispersés dans tout l'organisme et qui, sans traitement, finissent par engendrer des tumeurs fatales.

Des cancérologues ont commencé à tester cette idée en administrant du tamoxifène pendant une année, en plus du traitement classique. Simultanément, nous travaillions sur des animaux, déclenchant la formation de tumeurs microscopiques et testant l'effet thérapeutique du tamoxifène.

Dans ces deux types d'études, il apparut que les administrations trop brèves n'avaient pas d'effets. En revanche, chez les animaux traités sans interruption pendant un an (l'équivalent de plus de cinq ans de traitement chez l'homme), le tamoxifène bloque le développement des tumeurs. Au cours de la phase initiale du traitement, le tamoxifène est seulement palliatif : il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses tant qu'il circule dans le sang. Lorsque l'administration se prolonge, il a des effets plus intéressants. Cette observation encouragea les cancérologues à faire des essais de longue durée.

On étudie ainsi le tamoxifène depuis plus de 20 ans : plus les traitements sont longs, plus ils sont efficaces. Des médecins d'Oxford ont ainsi montré que, sur 30 000 personnes ayant un cancer du sein qui n'avait pas disséminé au-delà des ganglions lymphatiques avant l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie, 18 000 avaient des tumeurs riches en récepteurs des estrogènes ; pour les 12 000 autres, on ignore si leurs tumeurs portaient ou non ces récepteurs (8 000 les portaient sans doute). Un traitement poursuivi pendant cinq ans a réduit de moitié la réapparition d'une tumeur près du site d'origine ou sous forme de métastases, et l'effet bénéfique a continué à se manifester pendant plus de cinq ans après l'arrêt du traitement. Les femmes qui ont bénéficié du traitement par le tamoxifène pendant cinq ans ont eu moitié moins de tumeurs dans l'autre sein que les



3. UN ESSAI CLINIQUE SUR LE TAMOXIFÈNE a étudié 13 388 femmes à haut risque de cancer du sein. Les femmes qui ont participé à l'étude présentaient un contexte familial ou un passé médical indiquant une prédisposition pour la maladie ; d'autres avaient seulement leur âge (plus de 60 ans) comme facteur de risque. L'étude a duré quatre ans et s'est terminée au printemps 1998. Le médicament s'est révélé efficace quel que soit l'âge des personnes traitées : ces personnes ont eu près de deux fois moins de cancers que les femmes traitées par un placebo.

femmes qui n'ont pas reçu de tamoxifène, et l'effet préventif s'est aussi manifesté pendant plus de cinq ans.

Les premiers doutes

En 1986, le tamoxifène était largement prescrit comme traitement adjuvant à tous les stades d'un cancer du sein, et l'on envisageait de l'administrer à titre préventif. Mais l'utilisation à long terme du tamoxifène ne risquait-elle pas d'avoir des effets secondaires indésirables ? Nous avons alors entrepris d'étudier, sur l'animal, la toxicité à long terme du tamoxifène.

Nous craignions que le tamoxifène, antagoniste des estrogènes, n'inactive les estrogènes dans les tissus qui en ont besoin. Quel aurait été l'intérêt de diminuer le cancer du sein si l'on avait augmenté les risques d'ostéoporose ou d'infarctus ?

Nous avons d'abord évalué l'effet du tamoxifène et du raloxifène sur les os (le raloxifène des Laboratoires *Eli Lilly* était alors un composé en cours d'évaluation en tant que traitement antiestrogénique du cancer du sein) : nous avons constaté avec surprise que ces deux antiestrogènes assuraient une bonne conservation de la masse osseuse chez des rats privés d'estrogènes, comme l'auraient fait des estrogènes.

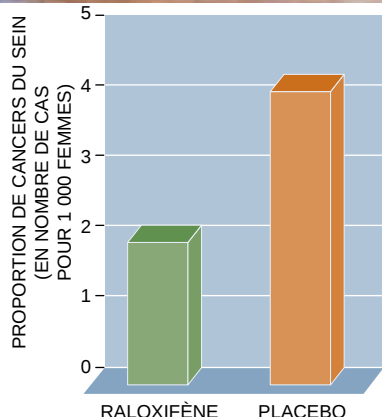
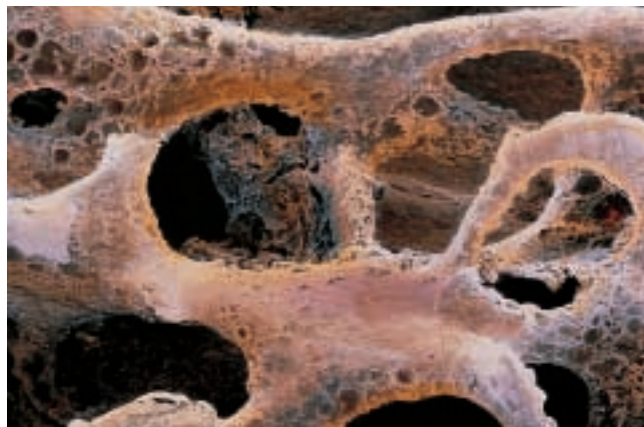
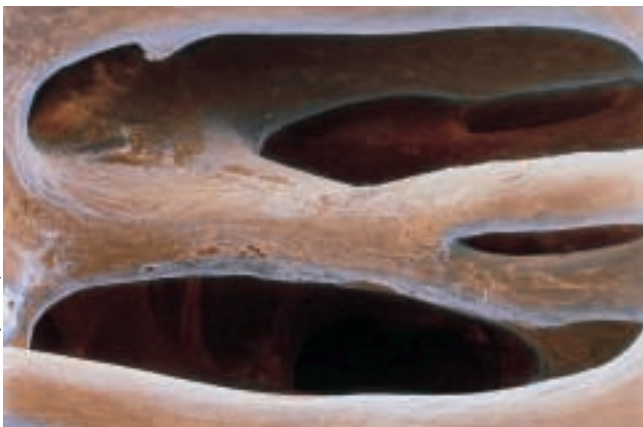
À l'évidence, leur action était ciblée. Ces substances se fixent toujours sur des récepteurs des estrogènes, à la place

des estrogènes eux-mêmes. Dans certains tissus, comme le sein, la fixation bloque les récepteurs ; en revanche, dans les cellules du tissu osseux, ces antiestrogènes activent les récepteurs, qui se comportent alors comme s'ils étaient liés à des estrogènes.

On découvrit ainsi que ces composés n'étaient pas des antiestrogènes purs, mais des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes. Si les mécanismes d'action étaient plus compliqués qu'on ne l'avait initialement prévu, un fait était établi : le tamoxifène n'accélère pas l'érosion des os.

Malheureusement, des effets secondaires délétères ne tardèrent pas à se révéler. Les études sur l'animal avaient montré que la molécule augmente le risque de cancer de l'utérus, parce qu'elle y agit comme les estrogènes. Mon collègue Marco Gottardis fit notamment une expérience devenue classique : il injecta du tamoxifène et des estrogènes à des souris à qui l'on avait implanté des tumeurs humaines du sein ou de l'utérus ; il constata que le tamoxifène bloque la croissance des tumeurs du sein, mais pas celle des tumeurs de l'utérus. De même, chez les femmes ménopausées qui ont eu un cancer du sein, le tamoxifène réduit les risques de cancer de l'autre sein, mais il augmente les risques de cancers de l'utérus.

Cet effet a beaucoup inquiété le public et les médecins, mais, si l'on doit rester vigilant, on ne doit pas céder à



Johnny Johnson

4. L'OS d'une personne bien-portante (ci-dessus à gauche) est plus solide que celui d'une personne atteinte d'ostéoporose (ci-dessus à droite), un amincissement de l'os qui s'intensifie après la ménopause. Le raloxifène, une substance de la famille des SERM, prévient la diminution de la masse osseuse chez les femmes ménopausées. Il semble également diminuer les risques de cancers du sein (le graphe, à gauche) et de l'utérus, ainsi que les risques d'infarctus ; des essais qui visent à confirmer ces résultats préliminaires sont en cours. Les données sur le cancer du sein résultent d'une étude menée sur plus de 10 000 femmes, suivies pendant près de trois ans.

la panique : les études de l'Organisation mondiale de la santé montrent que les femmes qui prennent du tamoxifène pour traiter un cancer du sein ne doivent pas arrêter leur traitement par peur d'un cancer de l'utérus ; les bénéfices sont bien supérieurs aux risques. Plus précisément, le tamoxifène sauve 30 fois plus de vies qu'il n'en condamne en raison de ses effets secondaires. De surcroît, une surveillance des femmes qui prennent du tamoxifène permet de dépister très tôt la plupart des cancers de l'utérus, à un stade où on peut les soigner.

Un des autres effets secondaires du tamoxifène est la production de caillots sanguins veineux. Ils apparaissent surtout chez les femmes âgées de plus de 50 ans.

À mesure que les recherches sur les effets secondaires du tamoxifène progressaient, les résultats sur sa valeur préventive s'accumulaient. L'essai le plus récent a été mené sur 13 388 femmes âgées de 35 ans ou plus et qui étaient prédisposées à la maladie en raison de leur histoire médicale familiale ou personnelle. La moitié a reçu du tamoxifène, l'autre moitié un placebo : le groupe traité par le tamoxifène a eu 45 pour cent de cancers du sein en moins. Le bénéfice était si évi-

dent que l'essai a été arrêté au bout de quatre ans (il avait été prévu pour cinq ans) et que le groupe témoin a alors été traité par le tamoxifène.

Aux États-Unis, les médecins commencent à prescrire le tamoxifène à des femmes dont les risques sont proches de ceux que présentaient les femmes suivies pendant l'essai clinique. Elles ont généralement un risque de cancer du sein quatre fois supérieur à celui de la population générale, au même âge. En France, on ne prescrit pas de tamoxifène chez les femmes à risque de cancer du sein.

Toutefois, comme le tamoxifène augmente les risques de cancers de l'utérus, on ne peut pas l'utiliser comme un traitement préventif du cancer du sein chez les femmes qui n'ont pas de prédisposition particulière à cette maladie (sauf, peut-être chez celles à qui l'on a retiré l'utérus pour d'autres raisons). On ne peut accepter un risque, même minime, de déclencher un cancer de l'utérus sous prétexte de protéger contre le cancer du sein (on sait pourtant que certaines des femmes qui ne seront pas traitées préventivement auront un cancer du sein).

Existe-t-il un composé plus sûr pour une utilisation à grande échelle ? En 1990, M. Gottardis avait montré que le raloxifène, dont on savait déjà qu'il préserve la masse osseuse chez le rat, prévient les cancers du sein et de l'utérus chez les rongeurs. Simultanément, des essais cliniques avaient montré que le tamoxifène, qui semblait se comporter comme le raloxifène, abaisse le cholestérol associé aux LDL chez la

femme. Tous ces résultats montraient que le raloxifène, ou d'autres SERM, présentaient les avantages à long terme des traitements hormonaux substitutifs (protection des os et du cœur), sans présenter les risques cancérigènes.

La santé après la ménopause

Nous avons alors proposé à des laboratoires pharmaceutiques de mettre au point des médicaments susceptibles de prévenir l'ostéoporose et les infarctus chez les femmes ménopausées et qui auraient comme effets bénéfiques supplémentaires de prévenir les cancers du sein et de l'utérus. Un tel médicament, tel un cheval de Troie, pénétrerait dans l'organisme pour y accomplir une tâche particulière, par exemple préserver la masse osseuse, et aurait subrepticement d'autres effets bénéfiques.

Ces efforts ont abouti, il y a moins d'un an, à l'autorisation de mise sur le marché (aux États-Unis) du raloxifène, qui évite l'ostéoporose en maintenant la masse osseuse chez les femmes ménopausées. En France, le raloxifène a récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose, et il devrait être prochainement commercialisé.

De surcroît, le raloxifène abaisse le « mauvais » cholestérol (le cholestérol associé aux LDL), sans diminuer le bon cholestérol, associé aux HDL, chez les femmes ménopausées. Peut-être réduira-t-il le nombre des infarctus. Les premiers résultats des essais cliniques

en cours sur l'intérêt du raloxifène dans la prévention de l'ostéoporose indiquent que la substance réduirait de moitié les risques de cancers du sein.

Toutefois, le raloxifène n'est pas parfait. Comme le tamoxifène et les traitements hormonaux substitutifs, il favorise la formation de caillots sanguins dans les veines. On ignore encore si le raloxifène sera durablement efficace, s'il ne présentera pas quelque risque à longue échéance, s'il préviendra l'ostéoporose aussi bien que les estrogènes, et s'il ne risque pas, au même titre que le tamoxifène, de provoquer des troubles de la mémoire en agissant comme un antiestrogène dans les aires cérébrales de la mémoire (que rien ne l'indique).

De surcroît, bien que le raloxifène semble réduire les risques d'infarctus et de cancer de l'utérus chez les femmes ménopausées, on ignore ses effets à long terme. L'évaluation du rôle du raloxifène dans la prévention des infarctus est en cours avec l'essai américain RUTH (*Raloxifen Use for the Heart*, c'est-à-dire «utilisation du raloxifène pour la prévention des maladies cardiaques») : sur 10 000 femmes à haut risque de maladies coronariennes qui participent à l'essai, la moitié reçoit du raloxifène et l'autre moitié un placebo. Les premiers résultats, attendus pour 2004, devraient aussi renseigner les médecins sur l'intérêt du médicament dans la prévention du cancer du sein.

Le raloxifène est-il aussi efficace, mais plus sûr que le tamoxifène pour prévenir le cancer du sein chez les femmes prédisposées à cette maladie ? Le raloxifène a presque les mêmes effets que le tamoxifène, sauf qu'il ne semble pas avoir d'effets négatifs sur la paroi utérine. L'essai américain STAR, qui vient de commencer, étudie 22 000 femmes ménopausées à haut risque de cancer du sein ; il durera dix ans et comparera l'effet du raloxifène et celui du tamoxifène.

D'autres SERM sont en cours d'élaboration. Un jour, chaque femme choisira peut-être, avec son médecin, le traitement hormonal de substitution et de prévention des cancers qui sera le mieux adapté à ses propres risques.

On cherche à disposer de nouvelles molécules et à les utiliser au mieux. Les tumeurs du sein deviennent parfois résistantes au tamoxifène qui, alors, cesse d'agir. Les cancérologues essaient de comprendre, pour la vaincre, comment naît cette résistance. Ainsi, nous avons découvert un mécanisme rare de résistance : la substitution, dans le récepteur des estrogènes, d'un minuscule composant (un acide aminé) par un autre. Les récepteurs ainsi modifiés se comportent, dans les cellules tumorales de sein, comme s'ils étaient toujours liés à un estrogène stimulant, même si c'est le tamoxifène inhibiteur qui y est lié.

Dans certains cas, les tumeurs qui résistent au tamoxifène réagissent aux antiestrogènes purs, des molécules qui n'ont aucune activité estrogénique. Ces dernières sont utilisées en dernier ressort, car elles bloquent les estrogènes partout, y compris dans des tissus où ils sont utiles, tels les os et le foie. Les antiestrogènes purs sont en cours d'évaluation en tant que nouvelles substances anticancéreuses.

Depuis 20 ans, le tamoxifène, le premier des SERM connus, a prolongé la vie de millions de femmes en agissant comme un antiestrogène dans les cellules tumorales du sein. Après avoir été étudiés uniquement pour leurs effets antiestrogéniques, les SERM le sont pour leurs effets antiestrogéniques dans certains tissus et estrogéniques dans d'autres. Leur évaluation, notamment celle du raloxifène, laisse les médecins supposer que les SERM préservent les femmes de l'ostéoporose, de l'infarctus et des cancers du sein et de l'utérus. Espérons que ces suppositions deviendront réalité.

Craig JORDAN coordonne les programmes de recherche sur le cancer du sein à l'Université Northwestern de Chicago.

M.M. GOTTARDIS, S.P. ROBINSON, P.G. SATYASWAROOP et V. Craig JORDAN, *Contrasting Actions of Tamoxifen on Endometrial and Breast Tumor Growth in the Athymic Mouse*, in *Cancer Research*, vol. 48, n° 4, pp. 812-815, 15 février 1988.

V. Craig JORDAN, *Tamoxifen : A Guide for Clinicians and Patients*, PRR, Huntington, N.Y., 1996.

V. Craig JORDAN, *Tamoxifen : The Herald of a New Era of Preventive Therapeutics*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 89, n° 11, pp. 747-749, 4 juin 1997.

Jennifer I. MACGREGOR et V. Craig JORDAN, *Basic Guide to the Mechanisms of Anti-estrogen Action*, in *Pharmacological Reviews*, vol. 50, n° 2, pp. 151-196, juin 1998.

