

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.