

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.



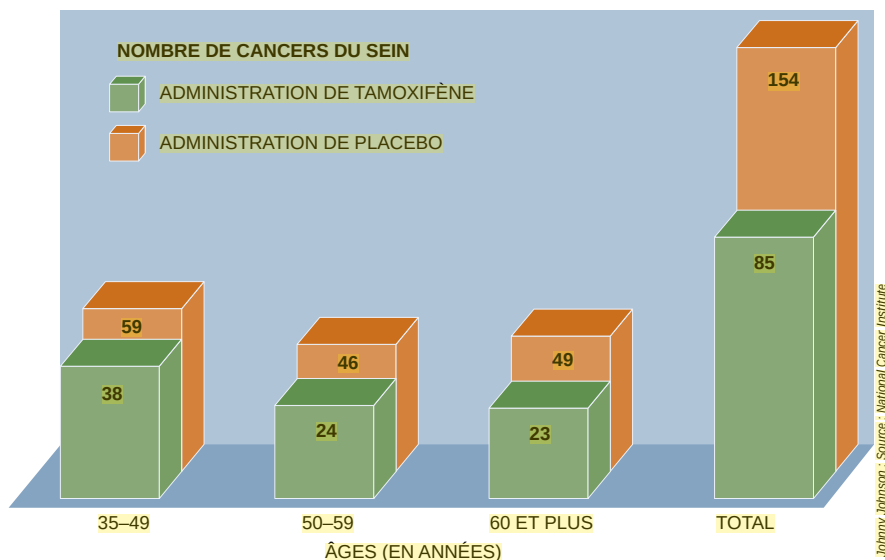
2. LA STRUCTURE du raloxifène explique son activité antiestrogène : quand un estrogène (molécule bleue, au centre) se lie à son récepteur (le ruban rouge), la douzième hélice du récepteur se replie en travers de la molécule d'estrogène (à gauche). Ce repliement met certains acides aminés en mesure d'interagir 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