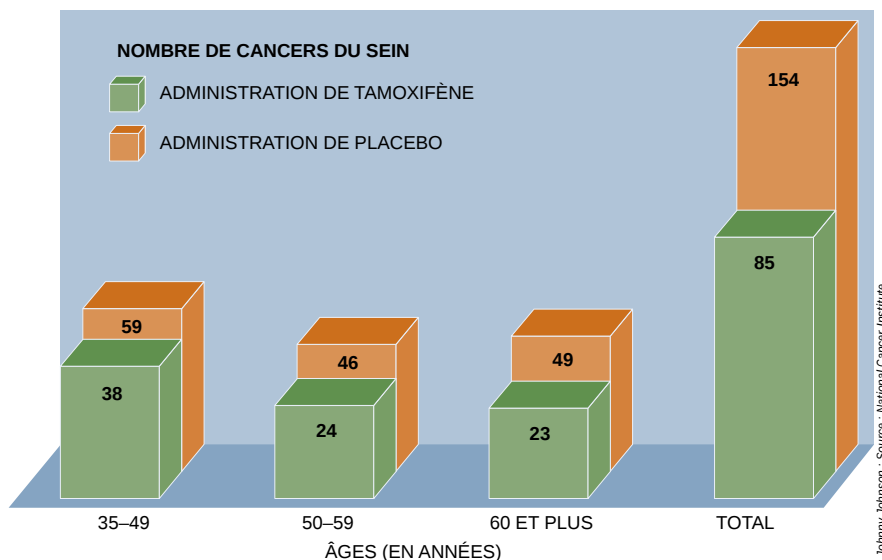


On déduisit de ces premiers essais que le tamoxifène aurait un effet à plus long terme s'il était administré à des personnes dont le cancer était moins avancé. En outre, comme le tamoxifène avait un effet antiprolifératif, quelques équipes supposèrent que les femmes ayant un cancer peu étendu seraient 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.

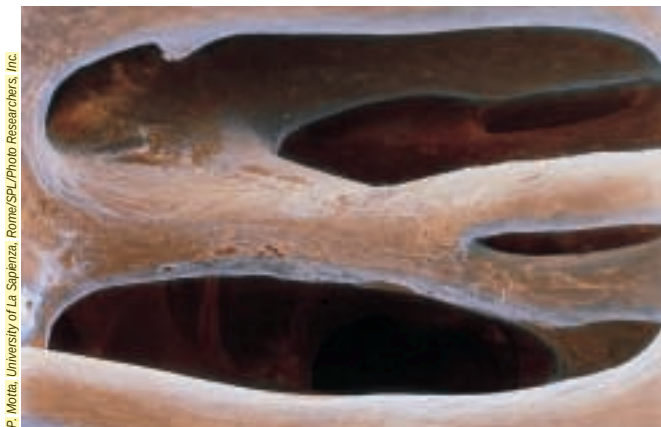
À l'évidence, leur action était ciblée. Ces substances se fixent toujours sur des récepteurs des estrogènes, à la place

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.

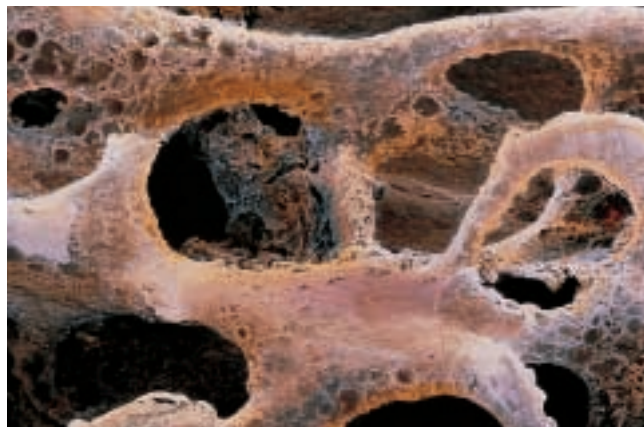
On découvrit ainsi que ces composés n'étaient pas des antiestrogènes purs, mais des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes. Si les mécanismes d'action étaient plus compliqués qu'on ne l'avait initialement prévu, un fait était établi : le tamoxifène n'accélère pas l'érosion des os.

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

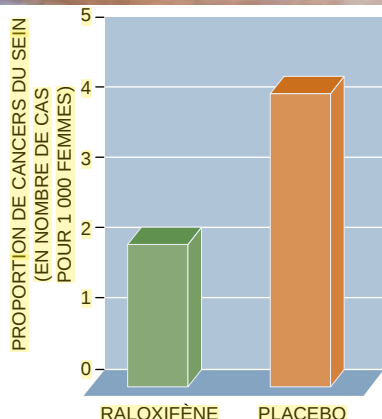


P. Motta, University of La Sapienza, Rome/SPU/Photo Researchers, Inc.



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.

Johnny Johnson



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 cancérogènes.

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