



Avant-propos

Sénologie ? Vous avez dit sénologie ?



La *sénologie* est avant tout une discipline ayant trait aux maladies du sein, et la position phare de l'organe en fait une spécialité à part entière, point d'intersection de toutes les autres. Multidisciplinaire par essence, elle naît des convictions et de la personnalité de *Charles-Marie Gros* qui lui consacra toute sa vie. En 1963, les "*Maladies du sein*", dont il est l'auteur, donnent une vision globale du sein, intégrée dans une dimension physique, psychique et émotionnelle de la femme. On assiste alors, au moins en théorie, à la naissance d'une spécialité fédératrice rassemblant les acteurs médicaux, leur permettant de partager leurs connaissances et d'unir leurs compétences. Médecine de la femme autant que médecine d'organe, de dimension pragmatique autant que symbolique, la *sénologie* prend, en ce début du XXI^e siècle, l'essor que lui souhaitait *Charles-Marie Gros*, en créant, en 1977, la "Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire". Dès 1978, les Journées annuelles de la SFSPM rassemblent des spécialistes aussi différents que les chercheurs, les cliniciens, les radiologues, les épidémiologistes..., autour d'une approche clinique et biologique du sein. Depuis sa création, le but de la Société est double : faire le point des acquisitions des connaissances, en favorisant la Formation Médicale Continue, et faciliter le dialogue entre hommes de laboratoire et médecins praticiens. Des relations étroites entre les équipes de recherche et cliniciens ont permis, à travers des décennies, une approche pluridisciplinaire, tout particulièrement dans le domaine de la cancérologie.

Hormonodépendance et cancer du sein...

Si aucun traité consacré "au sein et aux hormones" ne saurait oublier *Beatson* et son intuition visionnaire du rôle d'un "lien" inconnu entre ovaire et sein (la notion d'hormones n'existant pas), c'est bien avec *Jensen* et la découverte des récepteurs hormonaux, premier paramètre pronostique biologique, que l'histoire "moderne" commence. Entre temps, *Lacassagne*,

1. Centre Alexis-Vautrin, 54000 Nancy.

en 1932, démontre la possibilité d'induire des cancers de la mamelle chez le rat par administration d'hormones "estrogènes" et *Huggins*, en 1952, rapporte les effets bénéfiques de la surrénalectomie. Le concept d'hormone (du grec "qui agit à distance") s'impose...

Au cours des années 1960, l'équipe de *Jensen et Gorski*, à Chicago, démontre le mécanisme d'action des hormones, par la notion de récepteurs hormonaux, définissant biologiquement des cellules cibles. L'approche biologique sort alors du strict domaine de la recherche, et intègre la pratique clinique quotidienne.

En 1973, un groupe de travail de l'*EORTC*, auquel participe *Simone Saez* (Centre Léon-Bérard, Lyon) à qui la session "transfert des bases fondamentales à la clinique" de ce congrès est dédiée, définit et publie des standards méthodologiques pour la mesure des récepteurs hormonaux. En 1974, elle publie le premier article en France sur les récepteurs aux estrogènes dans les cancers du sein. Dès 1975, les échanges fructueux entre les équipes de Lyon, Marseille et San Antonio (*W.L. Mc Guire*) se multiplient. En 1979, *Pierre-Marie Martin* (Institut Paoli-Calmettes, Marseille) et *P.J. Sheridan* mettent en évidence la localisation nucléaire des récepteurs stéroïdes qu'ils publient dans *Nature* [1]. Les récepteurs hormonaux ont été les premiers paramètres tissulaires connus, dans le cadre de l'analyse de biopathologie tissulaire, à la fois prédictifs et pronostiques. "La connaissance des cibles intracellulaires des hormones et des drogues introduit dans la pensée médicale des notions plus rationnelles sur les thérapeutiques empiriques fondées uniquement sur l'expérience clinique" [2]. L'hormonothérapie, désormais mieux comprise, résultat du transfert des bases fondamentales à la clinique, prend alors un essor considérable. Le tamoxifène, première des thérapeutiques ciblées, fait son apparition, remarquable par sa tolérance, et s'impose progressivement à tous les stades de la maladie.

Ce n'est donc pas étonnant qu'en 1980, *Pierre-Marie Martin*, organise les II^{es} Journées de la Société sur le thème des "Récepteurs hormonaux et pathologie mammaire".

En 1983, c'est au tour de *Robert Renaud* et *Béatrice Gairard* de consacrer les Journées à la "Contraception et sein".

En 1990, les XII^{es} Journées de la SFSPM, qui se déroulent à Paris, sous la direction du *Pierre Scali* et de *Richard Villet* sont consacrées aux "Hormones et sein". Y sont développées les notions d'oncogènes, de facteurs de croissance, de biochimie moléculaire. Dans un subtil équilibre, les données tant fondamentales que cliniques, épidémiologiques et génétiques sont traitées. La collaboration étroite entre chercheurs et cliniciens, qui n'a cessé d'être le fil conducteur de ces manifestations nous amène 25 ans plus tard à Nancy... "Sein, hormones et antihormones".

Si la notion des récepteurs hormonaux est désormais acquise et incontournable, elle s'est affinée par la connaissance de plus en plus approfondie des mécanismes et des structures (isoforme alpha et bêta des récepteurs aux estrogènes, cofacteurs activateurs ou répresseurs, gènes mutés, voies d'activation, voies d'action non génomiques...). La connaissance du métabolisme intratissulaire mammaire, qui met en jeu les activités enzymatiques complexes, permet une avancée nouvelle vers d'autres voies thérapeutiques (aromatase, estrone sulfatase, déshydrogénase, etc.). La résistance hormonale commence à être appréhendée et l'heure des changements semble s'annoncer grâce aux progrès de compréhension à l'échelon moléculaire.

laire, chacun se prenant à rêver au profil génomique et protéomique qui guidera, de façon sûre, nos thérapeutiques ultérieures...

Cette fin d'année 2004 est marquée par l'existence de deux courants importants : les bénéfices des antiaromatases dans le cancer du sein et leur incidence sur la stratégie thérapeutique d'une part et la suspicion à l'égard des hormones de substitution de la ménopause d'autre part. Ces deux notions sont sous tendues par l'axiome de base d'une nocivité des estrogènes chez la femme, notion sur laquelle ont reposé les premières propositions thérapeutiques de la castration, avant la découverte de la chimiothérapie. Cependant toute simplification caricaturale a ses limites et se heurte à la réalité quotidienne et aux nombreux paradoxes rencontrés en pathologie mammaire. À l'heure où les médias s'emparent des résultats des études avant leur parution, où les voies de l'information ne connaissent pas de limitation de vitesse, où chacun cherche à précéder son voisin, il faut, avec lucidité et raison, savoir analyser correctement les résultats présentés, et ne pas céder aux intuitions passionnées ou aux professions de foi. Nos comportements cliniques de médecin se fondent sur des données validées, obtenues par des études, où grand nombre de patients et rigueur de méthodologie se conjuguent pour donner des certitudes... Il n'en demeure pas moins que la médecine individuelle soigne au cas par cas, et que la santé publique doit considérer la population. La transposition de l'une à l'autre n'est pas forcément aisée. Le poids des chiffres, le choc des extrapolations, et la peur du risque, influent sur le quotidien du prescripteur et celui de sa patiente.

Hormones et sein...

Si l'on peut se féliciter de l'essor de la sénologie, on ne peut se cacher que ce succès est, au moins partiellement, dû à l'augmentation drastique de l'incidence des cas du cancer du sein, faisant de cette maladie une priorité dans les choix politiques. L'épidémiologie de ce cancer mérite toute notre attention, à la recherche de situations à risque. La densité osseuse élevée, la densité mammaire constitutionnelle, une obésité, en font-elles partie ? Quelles conséquences cela peut-il avoir au niveau individuel, voire au niveau de la population ? Y a-t-il réellement des facteurs de risque majeurs, comment les conjuguer et quelle attitude pratique proposer ? Comment le facteur hormonal se situe-t-il dans cette problématique ?

Après deux années de bouleversement, la synthèse sur l'effet mammaire des hormones exogènes sera la bienvenue. Les prescripteurs, tout comme les patientes, n'ont pas manqué de lecture sur cette délicate question. Les résultats d'études aux méthodologies soit de qualité, soit faisant appel au grand nombre, ont entraîné certes une prise de conscience et une reconsidération de la prescription hormonale, mais aussi des débordements en tout genre. Cette situation sans réel précédent est instructive et a eu le mérite de mettre en exergue l'analyse critique et dépassionnée. Le but n'est pas ici de réécrire l'histoire, mais bien d'en garder les éléments de synthèse utiles aux prescripteurs, les auteurs y ont contribué par des écrits de grande qualité scientifique, actualisés et référencés. On retiendra de ce grand débat une complexité majeure quant au réel impact des différents facteurs interagissant entre eux et avec le milieu environnemental. La rigueur scientifique, impose de prendre en compte des paramètres comparables (âge, incidence du cancer dans une population, âge à la ménopause, durée écoulée depuis celle-ci, facteurs individuels de risque, molécules utilisées...). Curieusement,

le monde médical et les médias n'ont voulu retenir de ces études (WHI et MWS) que le risque mammaire, antérieurement connu et inchangé, alors que les bénéfices semblaient disparaître. Or, s'il est impossible d'affirmer que le risque augmenté de cancer du sein soit lié à une molécule plutôt qu'à une autre, ou qu'à sa voie d'administration, il est par contre démontré que l'impact des traitements sur les risques vasculaires et métaboliques est grandement dépendant de l'âge et des produits utilisés. En clair, le risque mammaire est toujours à peu près le même, mais les bénéfices escomptés, selon les produits et populations concernés, sont très différents. À terme, n'est-ce pas la balance risque/bénéfice qui guide le prescripteur ?

La substitution hormonale de la ménopause est accusée de nombreux maux, mais notamment d'une augmentation de la densité mammaire, et peut-être d'un pronostic des cancers plus mauvais. Ces deux aspects font l'objet d'une revue approfondie et actualisée des données disponibles et conduisent à une synthèse d'ordre pratique.

Si le traitement de la ménopause utilisé depuis vingt ans a fait l'objet des réserves que l'on connaît, que dire d'hormones plus récentes pour lesquelles les données scientifiques existent, mais méritent toute notre attention, compte tenu essentiellement du manque de recul ? D'autres molécules vont être appelées à jouer un rôle majeur dans la prise en charge des femmes ménopausées. Enfin, il est probable que certains facteurs soient sous-estimés, tels que les xénoestrogènes de notre environnement.

Antihormones et cancer du sein...

Le cancer du sein, hormonosensible, justifie l'intégration de manipulations hormonales dans un protocole thérapeutique global.

À l'heure des consensus, alors qu'il existe des données de qualité reposant sur des essais thérapeutiques, menés par des équipes de recherche clinique structurées et rigoureuses, et sur de grand nombre de patientes, il reste néanmoins des zones d'incertitudes dans les choix à appliquer. Faut-il encore imposer une "castration", aux patientes non ménopausées ? Quelle modalité utiliser, quelle répercussion sur la qualité de vie et pour quel bénéfice ? Peut-elle être temporaire ?

Au bout de trente années de "bons et loyaux services", le tamoxifène se voit supplanté par les antiaromatases de troisième génération. Que peut-on dire à ce jour, avec trois décennies de recul, du tamoxifène ? Quelle place conserve-t-il dans l'arsenal thérapeutique ? Quelles sont les données concernant les antiaromatases, quelles certitudes et quelles interrogations ? De la théorie à la pratique, de la diapositive à la consultation quotidienne, la session consacrée aux conduites pratiques d'hormonothérapie fera l'objet d'une vidéo-projection, que l'on pourra retrouver sur le site de la Société (senologie.com).

La majorité des femmes atteintes de cancer du sein, grâce à un diagnostic plus précoce et à des thérapeutiques optimisées, va guérir. Cette guérison se fera au prix d'un certain nombre de perturbations endocriniennes, pouvant donner lieu à de sérieuses répercussions sur leur avenir et qu'il faudra savoir prendre en compte (contraception, grossesse, ménopause précoce...).

En conclusion

Toute prescription médicale repose sur les données d'une recherche active et obéit à la règle de base de l'équilibre bénéfique/risque. Ces notions sont évolutives, variables au cours du temps et en fonction des populations. L'évaluation des bénéfices entraîne souvent les prescripteurs à sous-estimer les risques, qui subtilement n'apparaissent qu'au cours du temps, modifiant alors les données initiales. L'avancée de nos connaissances en science fondamentale nous permet d'appréhender, sans pour autant ni la décrypter, ni en faire façon, la complexité extrême de l'impact hormonal sur la pathologie mammaire. La transposition des résultats des travaux fondamentaux in vitro à la clinique humaine peut s'avérer aléatoire. Les différents facteurs interfèrent entre eux différemment en fonction de l'individu, de son âge, de son environnement. La même hormone n'aura pas le même effet sur deux êtres différents, et en fonction des différents dosages ; de même deux produits opposés pourraient être efficaces sur une même pathologie. Ainsi, de façon paradoxale, les estrogènes ont été utilisés au même titre que les antiestrogènes dans le cadre de la thérapeutique de cancers du sein métastatiques, la grossesse après cancer du sein n'hypothèque pas le pronostic, alors que la réintroduction hormonale semble plus que jamais suspecte... Dans ce tableau complexe, la tâche du prescripteur est rendue d'autant plus difficile qu'il lui est demandé de délivrer une information compréhensible, loyale et impartiale qui éclaire la patiente.

Ponctuant de leur présence les différentes réunions de la Société au cours du temps, nombreux sont les auteurs des Journées précédentes qui ont accepté de consacrer de leur temps à ce partage de leurs connaissances et de leurs compétences. Qu'ils en soient vivement remerciés, ainsi que tous les auteurs qui les ont rejoints dans l'élaboration de cet ouvrage.

Ce livre est dédié à tous ceux et celles qui depuis la création même de la spécialité par *Charles-Marie Gros*, se sont consacrés à la notion de *sénologie* et se sont évertués à transmettre et à partager leur savoir. Qu'à ce titre, les présidents successifs de la SFSPM, et tout particulièrement *Béatrice Gairard*, dont chacun connaît l'implication majeure dans l'histoire de la Société, soient chaleureusement remerciés.

Anne Lesur
Pour le comité d'organisation

Références bibliographiques

[1] *Nature*. 6 décembre 1979; Vol 282 (57-39):579-82.

[2] *Martin PM*. Préface des 2^{es} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. 14 novembre 1980. Marseille:VII-XIII.

Nos remerciements s'adressent à Brigitte Hulin et à Christine Vernier pour leur travail de collecte et de mise en forme des textes de ce recueil. L'indexation de cet ouvrage est le fruit de l'implication conjuguée de l'éditeur et de la direction médicale du Centre Alexis Vautrin par le Pr François Guillemin, dans sa démarche scientifique.