

# La tibolone face aux exigences de la médecine factuelle

Tibolone compared to the requirements of factual medicine

**Mots clés :** Thérapie de remplacement d'hormone, Cancer du sein, Tibolone.

**Keywords :** Hormone replacement therapy, Breast neoplasms, Tibolone.

E.Lifrange <sup>(1)</sup>, V. Bleret <sup>(1)</sup>, J. Desreux <sup>(1)</sup>, J.M. Foidart <sup>(1)</sup>, P. Herman <sup>(1)</sup>, C. Colin <sup>(1)</sup>

**P**armi les nombreux traitements hormonaux et non hormonaux dont dispose le clinicien pour la prise en charge des manifestations précoces et différées de la carence estrogénique postménopausique, la tibolone (Org OD14, Livial<sup>®</sup>) présente plusieurs spécificités potentiellement intéressantes, notamment sur le plan de la tolérance mammaire et endométriale.

La tibolone est un dérivé synthétique de la 19-nor-testostérone, structurellement proche de la noréthistérone, qui est administré per os, de façon continue, à la dose habituelle de 2,5 mg par jour (*figure 1*). La tibolone est un stéroïde à action tissulaire sélective. Après administration orale, elle est métabolisée au niveau intestinal puis surtout hépatique en trois principaux composés actifs : la 3 $\alpha$ -OH-tibolone, la 3 $\beta$ -OH-tibolone et dans une moindre mesure l'isomère- $\Delta$ 4 de la tibolone. Ce sont ces différents métabolites qui sont pharmacologiquement actifs. Ils sont responsables d'effets tantôt estrogéniques, tantôt androgéniques ou progestatifs en fonction du tissu cible et de son équipement enzymatique [1, 2].

Ces métabolites et une très faible quantité résiduelle de tibolone sont distribués par voie sanguine aux différents organes cibles, principalement sous une forme sulfatée inactive. Les hydroxy-métabolites (3 $\alpha$ - et 3 $\beta$ -OH-tibolone) sont les plus abondants et montrent, après désulfatation par les sulfatases périphériques, des propriétés estrogéniques, notamment au niveau de l'os (augmentation de la densité minérale osseuse), de la muqueuse vaginale (réduction de la sécheresse vaginale) et du système nerveux central (SNC) (diminution des troubles

1. Service de sénologie, département de gynécologie obstétrique, CHU Sart Tilman B 35 et CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.

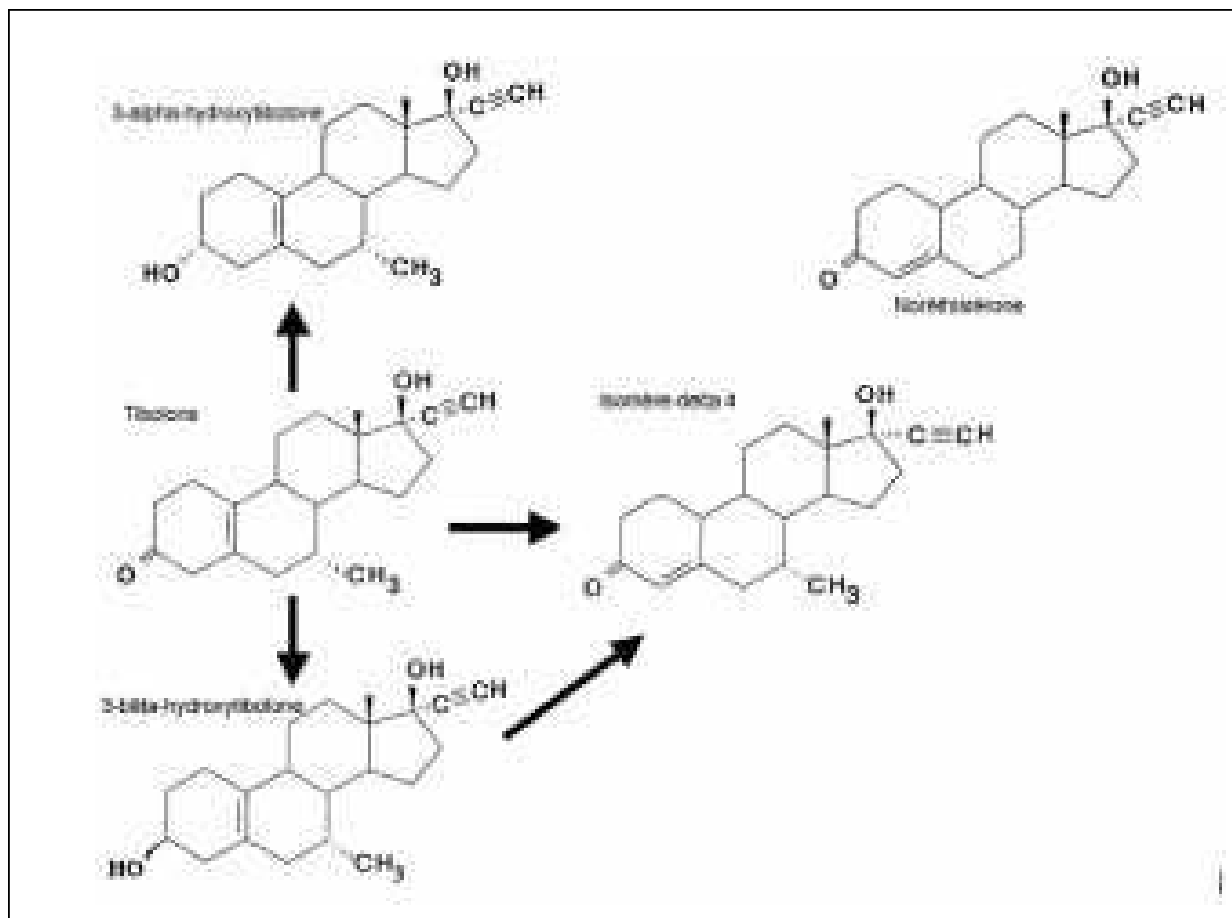


Figure I. La tibolone et ses métabolites actifs.

vasomoteurs). L'isomère- $\Delta 4$  de la tibolone présente des propriétés androgéniques (possible amélioration des troubles de la libido, modification du profil lipidique) et progestatives (absence de stimulation endométriale et profil de tolérance mammaire favorable) [3]. En particulier, ce  $\Delta 4$  métabolite est actif au niveau de l'endomètre qui possède l'équipement enzymatique nécessaire à la conversion des 3- $\beta$ OH-métabolites en  $\Delta 4$  tibolone [4]. Au niveau du sein, une inhibition préférentielle de la voie des sulfatases et, par conséquent, une carence relative en OH-métabolites pourrait expliquer le peu d'effets estrogéniques, mais les données actuelles concernant la métabolisation intramammaire de la tibolone sont insuffisantes pour conclure.

## Données expérimentales

Depuis 1980, plus de 500 publications ont rapporté les résultats d'études précliniques et cliniques sur la tibolone. Quelques dizaines de ces études étaient des essais thérapeutiques prospectifs randomisés et contrôlés, à double insu, répondant aux exigences de la médecine factuelle.

Quelques études montrent une bonne observance au traitement sur le long terme, ce qui témoigne d'un bon profil de tolérance clinique [5, 6]. Les données dont on dispose actuelle-

ment sont plutôt encourageantes et ce pour la plupart des critères d'appréciation habituels d'un traitement hormonal suppléatif (THS). Néanmoins, un certain nombre de questions restent en suspens, dans l'attente des résultats d'essais randomisés initiés ces dernières années.

### ***Effets sur les symptômes climateriques***

Les manifestations précoces de la carence estrogénique sont de caractère et d'intensité extrêmement variables chez la femme ménopausée. Des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sudations nocturnes, sueurs froides...), une baisse de la libido, de la dyspareunie, des troubles du sommeil et/ou de l'humeur, des céphalées, sont parmi les plaintes les plus fréquemment rapportées lors de la ménopause. Ces symptômes sont responsables d'une altération de la qualité de vie et motivent bien souvent la prescription d'un traitement suppléatif.

Plusieurs essais randomisés ont comparé l'efficacité de la tibolone et d'un placebo ou d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative combinée continue ou séquentielle sur les plaintes climateriques [7, 8]. La plupart de ces études ont démontré une réduction significative des bouffées de chaleurs et des épisodes de sudations sous tibolone, comparable à celle observée sous traitement par estrogène ou association estroprogestative. L'appréciation des effets de la tibolone sur les autres manifestations climateriques et la comparaison avec d'autres modalités de THS est plus difficile en raison des nombreuses covariables, particulièrement en ce qui concerne l'impact sur la vie sexuelle [9]. Néanmoins, les effets androgéniques associés à l'hormonothérapie par tibolone, attribuables à l'isomère- $\Delta 4$  de la tibolone, voire à l'élévation des taux sériques de testostérone libre secondaire à la diminution des taux de sa protéine de transport (TeBG), sont susceptibles d'améliorer la libido et la sexualité. L'étude *LISA (Livial International Study in Arousal disorders)* apportera probablement de nouvelles informations sur le rôle de la tibolone dans la prise en charge des troubles de la sexualité chez la femme ménopausée.

### ***Effets sur l'os***

La prévention et le traitement de l'ostéoporose sont les principales motivations pour un THS de longue durée. L'activation des récepteurs estrogéniques inhibe la résorption osseuse et favorise la restauration d'une balance favorable entre formation et résorption. Plusieurs études randomisées contre placebo, contrôlées, ont démontré un effet positif de la tibolone sur la densité minérale osseuse, qui augmente après 3 mois de traitement, dès la dose de 1,25 mg par jour [10]. Ce bénéfice est comparable à celui d'autres THS. Il se manifeste au niveau de l'os trabéculaire et cortical et s'observe également chez des patientes ménopausées depuis plusieurs années. Ces essais de trop courte durée (2 ans) ne permettent pas de montrer de réduction du risque fracturaire. Les seuls données concernant le risque fracturaire proviennent d'une étude observationnelle récente (la Million Women Study) qui conclut que tous les traitements hormonaux, y compris la tibolone, diminuent significativement le risque fracturaire. Toutefois, il faudra attendre les résultats de l'étude LIFT (Long Term Intervention on Fractures with Tibolone) [5] pour apprécier l'impact réel de la tibolone sur le taux des fractures osseuses.

### ***Effets sur le système cardiovasculaire***

Les affections cardiovasculaires sont de loin la première cause de mortalité chez la femme

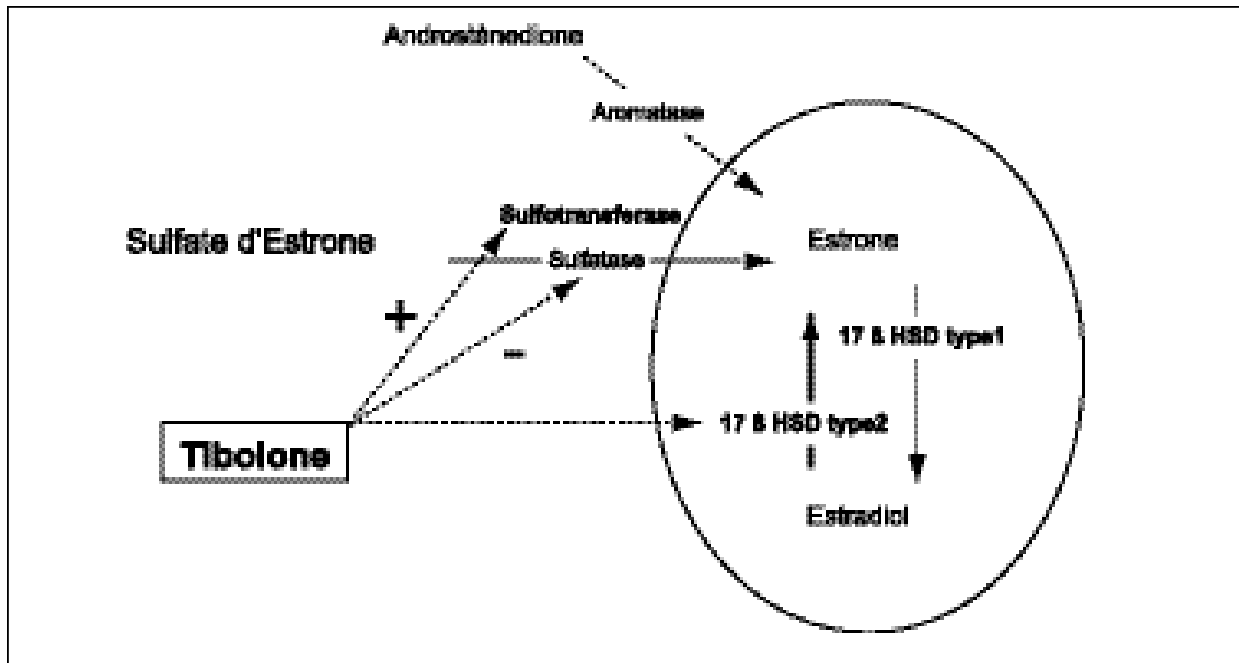
ménopausée. À l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune donnée reposant sur un essai randomisé contrôlé, qui seul permettrait de préciser l'influence de la tibolone sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

L'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'obésité, les dyslipidémies et les troubles de la coagulation font partie des facteurs reconnus de plus haut risque cardiovasculaire. Les données de pharmacovigilance recueillies au cours d'essais cliniques avec la tibolone n'ont pas montré d'effets délétères sur la tension artérielle, le risque thromboembolique, le métabolisme glucidique ou l'index pondéral. De nombreux paramètres lipidiques et de la coagulation ont été dosés à l'occasion de ces études. L'impact de la tibolone sur ces paramètres peut être résumé de la façon suivante : diminution du taux des triglycérides, du cholestérol total mais également du HDL-cholestérol (effet androgénique de l'isomère- $\Delta 4$ ) et de la lipoprotéine a, maintien du taux du LDL-cholestérol et, du point de vue des facteurs de coagulation, augmentation des taux de plasminogène et de l'antithrombine III. Les autres facteurs de la coagulation sont peu modifiés par l'administration de tibolone. Les effets de la tibolone sur la formule lipidique sont globalement moins favorables que ceux observés sous THS classique (diminution du HDL-cholestérol). Quant aux facteurs de coagulation, ils sont influencés de façon plus favorable qu'avec les traitements estrogéniques et estroprogestatifs classiques (profil profibrinolytique) [7, 8].

Bien que de portée limitée, liée à la sélection d'une population trop âgée avec comorbidité installée, les résultats de l'étude *WHI (Women's Health Initiative)* [11] nous ont rappelé le danger d'une extrapolation hâtive entre des observations biochimiques et leurs répercussions cliniques. Ils soulignent l'importance des essais randomisés, des résultats fondés sur les faits cliniques. Il est probable que nous ne disposerons jamais d'une telle étude portant sur le risque cardio-vasculaire associé au traitement par la tibolone et, comme pour la plupart des nombreux THS dont nous disposons en Europe, il faudra se contenter des données de la pharmacovigilance des études randomisées contrôlées actuellement en cours et de l'analyse de paramètres de substitution, si possible plus fiables que les marqueurs biologiques comme par exemple la mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide telle qu'on la réalise dans l'étude *OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone)*.

### **Effets sur l'endomètre**

Les profils de tolérance endométriale et mammaire sont déterminants pour l'observance à long terme aux THS. Les données rapportées de compliance au traitement de longue durée par tibolone sont particulièrement favorables (> 80 %). L'endomètre possède l'équipement enzymatique nécessaire à la conversion des 3- $\beta$ OH-métabolites en  $\Delta 4$  tibolone [12]. Ce  $\Delta 4$  métabolite a une activité majeure au niveau de l'endomètre sur lequel il exerce des effets de type progestatif via les récepteurs endométriaux à la progestérone. En l'absence de stimulation estrogénique, le taux de saignements utérins est faible (< 10 %), significativement inférieur à celui observé sous traitement estroprogestatif continu, et significativement supérieur à celui d'un groupe témoin sous placebo. Sous tibolone, l'endomètre est atrophique chez plus de 90 % des patientes. Une étude récente a rapporté une majoration du risque de polypes atrophiques sous traitement par tibolone. L'étude *THEBES (Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoints Study)* précisera l'impact utérin de la tibolone par l'analyse his-



**Figure 2.** Impact de la tibolone sur la biosynthèse des estrogènes dans les cultures de cellules cancéreuses hormono-dépendantes. Chez la femme ménopausée, l'androstènedione (d'origine surrénalienne) et le sulfate d'estrone (provenant de l'aromatase périphérique de l'androstènedione puis de l'intervention de la sulfotransférase hépatique) sont les deux principaux stéroïdes circulants. Ils sont les précurseurs des estrogènes actifs en intramammaire (estrone et surtout estradiol).

Le sein normal et cancéreux disposent de l'équipement enzymatique nécessaire pour augmenter (sulfatase, 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type I, aromatasase) ou diminuer (sulfotransférase, 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II, hydroxylases et glucuronidases intervenant dans la catabolisation des estrogènes) le pool intramammaire des estrogènes actifs. La voie de la sulfatase est largement prépondérante sur la voie de l'aromatase dans la biosynthèse intramammaire de l'estradiol. Cette métabolisation intrammaire des estrogènes, particulièrement intense dans le sein cancéreux, explique pourquoi les taux intramammaires d'estradiol sont comparables en pré- et en postménopause alors que les taux circulants sont très différents ( $\pm$  10 fois moindres en post-ménopause).

tologique de biopsies endométriales.

### **Effets sur le sein**

Les données de l'expérimentation in vitro, in vivo chez l'animal et en clinique chez l'homme, montrent que la tibolone se comporte sur le sein de façon différente des THS estrogéniques ou estroprogestatifs classiques. La plupart de ces études préliminaires rapportent des résultats favorables du point de vue de la tolérance mammaire. De façon non exhaustive, on peut rapporter les observations suivantes :

#### **In vitro**

- Inhibition de la prolifération et stimulation de l'apoptose dans les cultures de cellules épithéliales mammaires humaines normales [13].

- Inhibition de la sulfatase, stimulation de la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II et de la sulfotransférase dans les cultures de cellules cancéreuses hormonodépendantes (T47-D, MCF-7), entraînant une diminution des taux d'estradiol (comparable à celle obtenue avec différents progestatifs) [14-16] (**figure 2**).

### **In vivo chez l'animal**

- Absence de stimulation sur les glandes mammaires de femelles maquasques ovariectomisées [17].
- Prévention et inhibition du développement des tumeurs mammaires induites par le diméthylbenzanthrène (DMBA) chez le rat (comparable à celle obtenue avec le tamoxifène) [18].
- Absence de stimulation sur la croissance tumorale de cellules MCF-7 greffées sur des souris athymiques ovariectomisées [19].

### **En clinique**

- Peu de mastodynies et impact faible sur la densité mammographique [20, 21].
- Effet favorable sur l'évolution des remaniements fibrokystiques [22].
- Inhibition de la prolifération et stimulation de l'apoptose sur des échantillons de cytoponctions [23].

Il faut se garder de vouloir transposer prématurément à la clinique des résultats d'expérimentations préliminaires. Néanmoins, ces observations encourageantes ont motivé l'organisation d'un important essai prospectif randomisé et contrôlé par placebo, à double insu, l'étude *LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer Efficacy Recurrence And Tolerability Endpoint)*. Cet essai international multicentrique, initié en 2002, a pour objectif de démontrer que l'administration de tibolone, chez des femmes souffrant de plaintes climatériques dans les cinq premières années après traitement d'un cancer du sein, n'augmente pas le risque de récidives. Il s'agit de la plus grande étude entreprise sur ce sujet controversé (recrutement programmé de 2 600 patientes). Cette étude devra également assurer la bonne tolérance endométriale chez les patientes sous hormonothérapie concomitante par tamoxifène. Le recrutement pour l'étude LIBERATE est plus difficile depuis la parution des résultats de la *Million Women Study (MWS)* [24] puis de l'étude *HABITS (Hormonal replacement therapy After Breast cancer-Is it Safe)* [25].

La *MWS* est une étude de cohorte qui a montré une faible majoration du risque de cancer du sein sous hormonothérapie par tibolone (risque relatif [RR] : 1,45 ; IC95 % : 1,25-1,67), comparable à celle observée chez les patientes sous estrogénothérapie seule (RR : 1,3 ; IC95 % : 1,22-1,38), mais significativement moindre que celle constatée chez les femmes sous association estroprogestative (RR : 2 ; IC 95 % : 1,91-2,09). La majoration du risque de cancer du sein sous estrogénothérapie seule n'a pas été confirmée par la *Whomen's Health Initiative (WHI)*, qui est la seule étude randomisée dont on dispose sur le sujet [26]. Les résultats de la *MWS*, étude non randomisée, ne sont pas exempts de biais, notamment de sélection, mais ils interpellent le clinicien. Cependant, ces résultats ne concernent en aucun cas des patientes aux antécédents de cancer du sein et ne peuvent dès lors pas être transposés à la population étudiée dans l'essai *LIBERATE*.

L'étude *HABITS* est un essai randomisé contrôlé par placebo qui a recruté 434 femmes traitées pour un cancer du sein et chez lesquelles différents THS (à l'exclusion de la tibolone) ont été proposés pour prise en charge de plaintes climatériques. Cet essai a été prématurément

interrompu en raison d'une majoration du taux des récives chez les femmes sous THS (RR : 3,5 ; IC 95 % : 1,5-8,1) après en moyenne 2,1 ans de suivi. Bien que cette étude n'ait pas évalué le risque d'une hormonothérapie par tibolone, le comité de surveillance de l'étude LIBERATE s'est réuni à la suite de la communication de ces résultats. Cette assemblée d'experts indépendants a procédé à une analyse intermédiaire des données de l'étude LIBERATE sur près de 1 300 patientes et a décidé de poursuivre le recrutement. Les résultats sont attendus pour 2009 et à ce jour plus de 2 000 patientes ont été randomisées.

## Conclusion

La tibolone est un dérivé stéroïdien de synthèse structurellement proche de la noréthistérone. Cette molécule et ses métabolites (3 $\alpha$ -, 3 $\beta$ -OH-tibolone et isomère- $\Delta$ 4) ont une action tissulaire sélective responsable d'effets tantôt estrogéniques, tantôt androgéniques ou progestatifs en fonction du tissu cible et de son équipement enzymatique. Les hydroxy-métabolites (3 $\alpha$ - et 3 $\beta$ -OH-tibolone) montrent des propriétés estrogéniques, notamment au niveau de l'os, de la muqueuse vaginale et du système nerveux central. L'isomère- $\Delta$ 4 de la tibolone présente des propriétés androgéniques au niveau du SNC et sur différents paramètres métaboliques, mais également des propriétés progestatives sur l'endomètre et la glande mammaire. De par ces mécanismes d'action tissulaire originaux, la tibolone constitue une alternative intéressante aux THS classiques. Les données dont on dispose actuellement sont plutôt favorables et ce pour la plupart des critères d'appréciation habituels d'un THS. Néanmoins, un certain nombre de questions restent en suspens, dans l'attente des résultats d'essais randomisés récemment initiés. Ces essais devront préciser l'impact de la tibolone sur le risque fracturaire osseux, mais également son profil de tolérance aux niveaux cardiovasculaire, endométrial et mammaire.

## Références bibliographiques

- [1] Palacios S. Tibolone: what does tissue specific activity means? *Maturitas* 2001;37:159-65.
- [2] Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231-8.
- [3] Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obst Gynaec* 1999;106(suppl.19):1-12.
- [4] Kloosterboer HJ, Sands R. Intracrinology: the secret of the tissue-specificity of tibolone. *J Brit Menopause Soc* 2000;6 (Suppl.2):23-7.
- [5] Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years. *Maturitas* 1995;1:71-6.
- [6] Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Brit J Obstet Gynaecol* 1999;106:954-9.
- [7] Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
- [8] Swegle JM, Kelly MW. Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2004;38:874-81.
- [9] Modelska K, Cumming S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:286-93.
- [10] Devogelaer JP. A review of the effects of tibolone on the skeleton. *Expert Opin Pharmacother*, 2004,5,941-949.
- [11] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

*healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial. JAMA*2002;288:321-33.

[12] Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gorpide E. Human endometrial 3,-hydroxysteroid dehydrogenase/iso-merase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD14). *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993;45:345-51.

[13] Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M et al. The effects of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(suppl.1):77-9.

[14] Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD 14) and its metabolites on estone sulphatase activity in MCF-7 and T47-D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997;17:135-40.

[15] Chetrite G, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of Org OD 14 (Livial®) and its metabolites on 17-hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependant MCF-7 and T47-D breast cancer cells. *Anticancer Res* 1999;19:261-8.

[16] Chetrite G, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of Org OD 14 (Livial®) and its metabolites on estrogen sulphotransferase activity in hormone-dependant MCF-7 and T47-D, and in hormone-independant MDA-MB-231, breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999;19:269-76.

[17] Mark Cline J, Register T, Clarkson T. Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002;9:422-9.

[18] Kloosterboer HJ, Schoonen WG, Deckers GH, Klijn JG. Effects of progestagens and Org OD 14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;49:311-8.

[19] Desreux J, Kloosterboer H, Noël A, Frankenne F, Lemaire M, Foidart JM. Effects of tibolone on sulfatase pathway of estrogens metabolism and on growth of MCF-7 tumors implanted in ovariectomized nude mice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, sous presse.

[20] Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-22.

[21] Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavin P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:617-23.

[22] Yenen M.C, Dede M, Goktolga U, Kuçuk T, Pabuçcu R. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy. *Climacteric* 2003;6:146-50.

[23] Conner P, Söderqvist G, Skoog L, Gräser T, Walter F, Tani E, Carlström K, von Schoultz B. Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:159-65.

[24] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.

[25] Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *The Lancet* 2004;363:453-5.

[26] Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA*2004;291:1701-12.