



Étude des interférences potentielles entre progestatifs et tamoxifène

Progestins and tamoxifen: interference

Mots clés : Tamoxifène, Progestatif, Cancer du sein.

Keywords : Tamoxifen, Progestin, Breast cancer.

P. Neven ⁽¹⁾, A. Lesur ⁽²⁾

L'existence d'un lien entre hormones stéroïdiennes ovariennes et développement d'un cancer du sein est connue depuis de nombreuses années, et la présence d'estrogènes constitue la pierre angulaire du traitement et de la prévention du cancer du sein par le tamoxifène. Le tamoxifène a une action antiestrogénique au niveau du sein et est utilisé depuis plus de trente ans chez les femmes préménopausées et ménopausées, présentant un cancer du sein (récepteurs aux estrogènes positifs). Il s'agit toutefois d'un modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques (SERM) qui, outre ses propriétés antiestrogéniques au niveau du sein, a également des effets "estrogène-like" sur les os, le cholestérol et l'utérus. Cette activité estrogénique sur l'endomètre, observée davantage chez les femmes ménopausées, pose un problème au bout de plusieurs années de traitement. Des bouffées de chaleur, fréquentes et sévères, constituent une autre des conséquences indésirables de son effet antiestrogénique. Des progestatifs ont été utilisés pour neutraliser les effets du tamoxifène sur l'endomètre et les bouffées de chaleur. Certains les utilisent également dans un but contraceptif, soit par voie locale intra-utérine soit par voie orale. Quels sont les effets des progestatifs sur le développement du cancer du sein, et de quelle manière interfèrent-ils avec l'effet antiestrogène du tamoxifène sur les cellules cancéreuses mammaires sont des questions d'importance, en pratique quotidienne.

1. Centre pluridisciplinaire de santé mammaire, université catholique de Louvain, Belgique.

2. Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy.

Tamoxifène et progestatifs : protection de l'endomètre ?

Sur le plan histologique, le tamoxifène peut entraîner une prolifération des cellules épithéliales et/ou stromales. À l'hystéroscopie, une cavité atrophique sans anomalie au départ montre, après un traitement de trois ans par le tamoxifène des polypes endométriaux chez 29 % des patientes et un aspect atrophique glandulokystique de l'endomètre chez les deux tiers d'entre elles [1]. Sur 1000 patientes sous tamoxifène, deux ou trois cas supplémentaires de cancers de l'endomètre sont dénombrés. Le cancer de l'endomètre est le plus souvent limité à un polype : il est alors de stade précoce et de faible grade ; toutefois, des études rétrospectives ont rapporté des formes agressives et des sarcomes utérins [2, 3]. Le bénéfice obtenu avec le tamoxifène dans le traitement du cancer du sein, à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans, l'emporte sur les risques endométriaux, le dépistage des lésions endométriales n'étant généralement pas considéré comme ayant un rapport coût/efficacité valable. Il pourrait en être autrement, toutefois si le tamoxifène venait à être prescrit en prévention à long terme du cancer du sein (alors que le bénéfice en termes de mortalité par cancer du sein est inconnu) ou dans le traitement adjuvant des carcinomes intracanalaires, dont le pronostic, s'ils sont traités de façon optimale, est excellent. En ce qui concerne la politique de surveillance de l'endomètre, le consensus suivant a été adopté en 1997 : "dépistage et traitement" (si nécessaire) préalables au tamoxifène et suivi annuel débutant dès la troisième année de traitement par le tamoxifène [4].

Plutôt que d'effectuer un dépistage des pathologies endométriales chez les utilisatrices de tamoxifène à long terme, l'idée d'ajouter un progestatif au tamoxifène afin de protéger l'endomètre a été avancée [5-7]. Cette suggestion repose sur l'efficacité connue des progestatifs sur un endomètre sensibilisé aux estrogènes.

Cependant, les effets indésirables induits par le tamoxifène au niveau de l'utérus diffèrent de ceux observés avec les estrogènes. Le tamoxifène ne donne pas lieu, comme les estrogènes, à une prolifération endométriale répondant au schéma classique hyperplasie, hyperplasie atypique, cancer : les lésions de l'endomètre observées sous tamoxifène se présentent souvent sous forme de polypes ou au sein d'un polype, dans un contexte de muqueuse atrophique glandulokystique [1]. Néanmoins, d'un point de vue théorique, l'adjonction d'un progestatif au tamoxifène se justifie. Au niveau des tissus glandulaires et du stroma de l'endomètre, le tamoxifène exerce, comme les estrogènes, une régulation positive sur les récepteurs de la progestérone [8, 9]. Dans les modèles animaux, l'association tamoxifène-progestatif a fait preuve de sa supériorité par rapport au progestatif seul, dans l'inhibition de la croissance d'un cancer de l'endomètre à récepteur estrogénique positif [10]. Des études publiées récemment ont montré une bonne tolérance de l'association tamoxifène et progestatifs chez des patientes présentant des cancers de l'endomètre avancés associée à une efficacité clinique [11, 12].

Néanmoins, chez une patiente traitée par tamoxifène pour cancer du sein, il n'est pas démontré que l'association progestatifs-tamoxifène puisse être moins toxique que le tamoxifène seul sur l'endomètre. En effet, si cela peut être le cas lorsque cette association est utilisée dans le traitement du cancer de l'endomètre, les données à long terme concernant l'effet protecteur sur l'endomètre des progestatifs associés au tamoxifène, sont insuffisantes. La réponse aux progestatifs d'un endomètre soumis à l'effet estrogène-like du tamoxifène est apportée par l'observation de saignements de privation à l'arrêt des progestatifs [6] et d'une déci-

dualisation de l'endomètre [13, 14]. Cette réponse décrite avec les progestatifs utilisés par voie locale est confirmée par *Gardner* et al., qui font état d'une décidualisation totale du stroma d'un endomètre sensibilisé au tamoxifène [7]. Cet effet sur le stroma explique pourquoi les progestatifs locaux n'ont aucune action préventive sur l'épaississement de l'endomètre constaté à l'échographie. La plupart des biopsies effectuées sur un endomètre sensibilisé au tamoxifène avant l'insertion d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel sont décrites comme "atrophiques" ou "inactives", illustrant la difficulté de démontrer une activité proliférative faible, mais cependant réelle. En raison des modifications au niveau du stroma induites par le tamoxifène, le tissu endométrial aspiré sera pratiquement toujours insuffisant pour permettre un diagnostic correct.

Un autre argument pour l'administration d'un progestatif chez les patientes utilisant le tamoxifène à long terme fait intervenir le facteur de croissance insulin-like de type 1 (IGF-1), qui est un médiateur de l'effet du tamoxifène sur l'endomètre. Le tamoxifène exerce une régulation positive sur ce facteur de croissance, et négative sur sa protéine de liaison [15]. Bien que les progestatifs utilisés par voie locale stimulent l'IGF-1 des cellules stromales de l'endomètre, même après cinq ans d'exposition au tamoxifène, il n'existe pas de données à ce sujet concernant l'association tamoxifène et progestatifs [16].

Les progestatifs utilisés par voie locale pourraient avoir un effet différent sur les polypes endométriaux liés au tamoxifène et sur l'endomètre adjacent. Nous avons, tout comme d'autres auteurs, décrit une croissance excessive de polypes endométriaux chez des utilisatrices de tamoxifène, malgré la prise de progestatifs oraux [1, 5, 6, 17]. Dans l'étude de *Gardner* [7], une ablation de polypes endométriaux préexistants a été effectuée avant insertion du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel et aucun nouveau polype n'est apparu au cours des 12 mois suivants. Il est possible que le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel soit un moyen plus efficace (concentrations supérieures) d'administrer les progestatifs. Il est également possible que lorsqu'un polype apparaît après 12 mois de traitement, il s'agisse d'une patiente chez qui un polype avait été retiré avant le traitement. Si c'est le cas, le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel éviterait (ou retarderait) simplement l'apparition de polypes dans le groupe traité. Même s'il est rassurant de constater l'absence d'apparition de nouveaux polypes sur une période d'un an, nous pensons que cette période est trop courte pour pouvoir conseiller la pose d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel chez toute patiente ménopausée sous tamoxifène, cela d'autant plus que la réapparition de polypes endométriaux après leur ablation et l'insertion d'un dispositif de ce type a été décrite [18].

Par ailleurs, il a été observé avec les progestatifs à usage local associés au tamoxifène des saignements vaginaux prolongés, en particulier au cours des six premiers mois. Cet effet des progestatifs sur les saignements, mis en évidence dans l'étude de *Gardner*, a également été décrit par d'autres auteurs [19]. Il pourrait réduire la compliance thérapeutique des patientes sous tamoxifène. Ces saignements pourraient être liés non seulement à une irritation mécanique, mais également à une régulation négative chronique des récepteurs de la progestérone [20].

Tamoxifène et progestatifs : efficacité sur les bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur constituent un autre effet indésirable du tamoxifène, le plus souvent rapporté. Touchant jusqu'à 80 % des femmes sous tamoxifène, leur survenue peut conduire à une non-compliance thérapeutique [21, 22]. Plusieurs auteurs ont suggéré que les

progestatifs pourraient être efficaces dans les bouffées de chaleur, bien que leur effet à long terme et leur interférence potentielle avec le tamoxifène soient inconnus. L'acétate de mégésterol, un progestatif qui, à la dose de 40 mg par jour par voie orale, s'est montré supérieur au placebo dans une étude randomisée en double aveugle [23] constitue un traitement dont les bénéfices thérapeutiques ont été démontrés dans de tels cas. L'acétate de dépomédroxyprogestérone a également été utilisé dans ce contexte [24]. Le traitement hormonal substitutif (THS) sous forme d'estroprogestatifs ou de tibolone, un progestatif aux propriétés estrogéniques et androgéniques a également être proposé chez des patientes utilisant le tamoxifène au long cours, présentant des bouffées de chaleur sévères [25, 26]. Dans des modèles de cancer du sein chez le rat et la souris (cancer induit par le 7,12-diméthylbena{a}anthracène, DMBA), une action protectrice au même titre que celle du tamoxifène, a été mise en évidence [27]. Son utilisation s'est cependant accompagnée d'un risque accru de cancer du sein malgré ses effets enzymatiques, inhibition de la sulfatase, 17-hydroxystéroïde déshydrogénase et la stimulation de la sulfotransférase [28-30]. Utilisée à titre thérapeutique chez des femmes métastatiques, la tibolone ne s'est pas révélée être un agent anticarcinogène [31, 32].

Dans une vaste population de patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant des bouffées de chaleur, l'essai *LIBERATE* [33] a pour objet d'étudier l'effet de la tibolone par rapport au placebo en terme d'événements carcinologiques (récidives, cancers controlatéraux, métastases). La tibolone occasionne moins de mastodynies que le THS et très peu de changements de densité mammaire. Les données préliminaires sur la tolérance mammaire à court terme du tamoxifène associé à la tibolone, présentées par le comité de pharmacovigilance, n'ont pas entraîné d'arrêt prématuré de l'étude (données non publiées). Cet essai devra stratifier ses résultats en fonction de l'utilisation ou non du tamoxifène. L'essai en effet ne permettait d'inclure les patientes qu'au cours des cinq premières années suivant le traitement du cancer du sein. Toutes celles qui présentent des récepteurs hormonaux positifs sont sous hormonothérapie selon les recommandations actuelles (environ 80 % des patientes). L'étude permettra donc également de savoir si la tibolone a une incidence sur l'effet antiestrogénique du tamoxifène. Il n'existe à l'heure actuelle pas de données claires sur cette question, notamment aucune donnée clinique.

Dans un autre contexte, le tamoxifène a été proposé en association au THS afin de protéger les femmes traitées d'un effet prolifératif au niveau mammaire des estroprogestatifs exogènes. Il a été en effet suggéré que l'action chimio-préventive du tamoxifène soit particulièrement marquée chez les femmes utilisant un THS. Cette constatation a été faite aussi bien par l'équipe de *Veronesi* dans l'essai italien, que dans l'essai de faisabilité du *Royal Marsden Hospital de Powels* [34, 35]. Aucune des études n'a indiqué dans quelle mesure le THS supprimait les bouffées de chaleur induites par le tamoxifène. *Powles* a signalé que l'adjonction du THS améliorerait la tolérance au tamoxifène dans un article publié en 1989 [36]. Dans le cadre de l'étude prospective du suivi des patientes non ménopausées sous tamoxifène [37], la tolérance au tamoxifène s'avère meilleure chez les patientes encore réglées que lorsqu'elles sont ménopausées par la chimiothérapie ou qu'elles sont sous analogues de la LH-RH. Cependant les bouffées de chaleur sont signalées, même à cycle conservé, alors que les taux d'estrogènes sont normaux, voire supraphysiologiques.

Un essai de phase III multicentrique, contrôlé versus placebo, conduit par l'IBCSG chez

des femmes ménopausées en bonne santé sous THS est actuellement en cours. Il permettra d'établir si l'association du THS et du tamoxifène à faible dose permet de maintenir les bénéfices thérapeutiques tout en réduisant les risques de l'un et de l'autre de ces traitements [38]. Cet essai de l'IBCSG est une étude en deux groupes conduite chez des femmes recevant un THS, destiné à comparer le tamoxifène administré à la dose de 5 mg/jour à un placebo dans la prévention du cancer du sein. La réalisation d'études multicentriques est nécessaire pour évaluer l'effet de cette association sur l'atténuation des symptômes de la ménopause, les récurrences de la maladie et la survie globale des femmes traitées pour un cancer du sein. À noter dans ce contexte l'annonce de l'arrêt récent de l'étude *HABITS* [39]. Cette étude randomisée sans aveugle, débutée en 1997, avait pour objectif de comparer la survenue d'événements chez des femmes prenant ou non un THS après un premier cancer du sein. Toute femme en ménopause ou périménopause ayant présenté un cancer du sein in situ ou infiltrant (stade II au maximum), quel que soit le statut des récepteurs hormonaux et se plaignant d'un trouble climatérique de la ménopause, était éligible. Il n'y avait pas de délai minimum à respecter entre la fin du traitement du premier cancer du sein et l'inclusion dans l'étude, ainsi certaines femmes ont reçu un THS moins de 2 mois après la fin de la chimiothérapie. Les femmes sous tamoxifène ont également été randomisées si elles le souhaitaient et ont pu recevoir un THS simultané. L'essai a été arrêté après l'inclusion de 434 femmes devant la survenue de 26 événements dans le groupe THS, versus 7 dans le groupe témoin (RR : 3,5 ; IC 95 % : 1,5-8,1).

À noter qu'une étude similaire menée par le groupe de Stockholm n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes (RR : 0,80, IC 95 % : 0,3-1,9). Par principe de précaution, cette étude a été arrêtée prématurément suite aux résultats de l'étude *HABITS*.

Craines concernant l'adjonction de progestatifs au tamoxifène ?

Le récepteur à la progestérone

Le rôle des progestatifs dans le développement de la glande mammaire et la tumorigénèse chez les humains sont encore mal connus, mais la prolifération des cellules mammaires épithéliales normales et cancéreuses est contrôlée par les stéroïdes sexuels (estrogènes et progestérone) [40]. Le récepteur de la progestérone (PR) est le produit final résultant de l'interaction estrogène-ER. Le récepteur de la progestérone, comme l'ER, est un facteur de transcription ligand-dépendant qui stimule l'expression progestatif-dépendante des gènes cibles. Deux isoformes fonctionnelles du PR, le PRA et le PRB, sont exprimées dans les cellules sensibles aux progestatifs. Les PRA et PRB possèdent des rôles distincts dans l'expression génique et dans le développement de la glande mammaire. Le PRB semble être l'activateur transcriptionnel des gènes sensibles à la progestérone, tandis que le PRA inhibe le PRB ainsi que l'activation génique dépendant des récepteurs estrogéniques [41, 42]. Bien que les PRA et PRB varient en fonction du statut hormonal, ils sont présents en quantité égale dans l'épithélium mammaire humain normal. Chez la femme atteinte d'un cancer du sein, le rapport qui pourrait définir la réponse physiologique et pharmacologique à la progestérone au niveau mammaire est modifié en faveur du PRA [43, 44]. Les divers stéroïdes ovariens et leurs associations ont une incidence différente sur le PRA et le PRB, mais on ignore presque

tout de l'effet de différents traitements hormonaux sur l'expression des deux isoformes du PR dans le tissu mammaire normal ou présentant un risque élevé. Une étude récente effectuée sur des biopsies de glandes mammaires normales prélevées chez des primates et soumises à un test d'immunocoloration a montré que les estrogènes et le tamoxifène exercent tous deux une régulation positive sur les PR, et plus spécifiquement sur les PRB. Lors d'un traitement hormonal substitutif avec une association estrogène/progestatif, une régulation négative des PRA et positive des PRB (les PR actifs), conduisent à un rapport PRA/PRB qui est différent de celui observé lors de l'administration d'estrogènes seuls, et ce toujours chez les primates [45]. Cette régulation positive des PRB pourrait expliquer la prolifération de l'épithélium mammaire observée avec les progestatifs. Le complexe progestérone-PR, et en particulier progestérone-PRB, a également été associé à une régulation positive du VEGF supérieure à celle observée avec les estrogènes seuls. Le VEGF est un puissant facteur de croissance angiogénique de certaines cellules cancéreuses mammaires [46, 47]. Si cela est le cas chez les femmes recevant un traitement estroprogestatif, et susceptibles d'être porteuses de tissus précancéreux, on pourrait imaginer que le risque de croissance de ces cellules est majoré en raison d'un excès de production de VEGF, non seulement par les cellules tumorales, mais aussi par le tissu adjacent normal en réponse aux progestatifs. En outre, il a été montré récemment que les femmes présentant un risque génétique de cancer du sein ont une plus grande probabilité d'exprimer le PR dans les tissus normaux entourant un cancer du sein. Une telle dérégulation de l'expression du PR, résultant d'une haploinsuffisance de BRCA1, pourrait représenter un événement précoce dans la tumorigenèse mammaire liée au BRCA1 [48].

On ne connaît pas l'effet sur les PR de l'adjonction d'un progestatif au tamoxifène, qui régule, quant à lui, positivement les PR dans les cellules épithéliales mammaires normales [45] et cancéreuses [49]. On peut également se poser la question de la diminution possible de l'action du tamoxifène suite à la régulation négative des progestatifs sur les récepteurs aux estrogènes.

Progestatifs et sein

Dans le sein humain, les progestatifs sont à l'origine d'une prolifération des cellules épithéliales normales et cancéreuses. Durant les phases folliculaire et lutéale du cycle menstruel, les cellules épithéliales mammaires prolifèrent [40, 50, 52]. L'index prolifératif le plus élevé de l'épithélium mammaire est mesuré au cours de la phase lutéale du cycle menstruel humain, alors que la progestérone est dominante [52] ; cet effet diffère de l'activité antiproliférative des progestatifs sur l'endomètre. Une apoptose des cellules se produit à la fin de la phase lutéale et durant les règles, lorsque le taux sérique de progestérone diminue [50, 53]. L'adjonction de progestatifs dans le THS des femmes ménopausées augmente la prolifération épithéliale par rapport à celle observée avec l'estrogène seul [54]. Les contraceptifs oraux constitués d'une association estroprogestative peuvent prévenir le cancer de l'ovaire et de l'endomètre sans que ce soit le cas pour le sein [55, 56]. Un lien a été mis en évidence entre tension mammaire et utilisation de progestatifs, en particulier lorsqu'ils sont associés à un estrogène, même à faible dose. Une série de données issues de plusieurs études cliniques d'importance majeure sur le THS confirme le fait que les progestatifs, associés à des estrogènes, conduisant à une densité mammaire à la mammographie [57], stimulent le développement de cancer du sein et entraînent une apparition plus précoce de celui-ci comparativement

à l'administration d'estrogènes seuls [58, 59].

Les données publiées disponibles indiquent clairement que l'effet des progestatifs au niveau mammaire diffère selon la nature du progestatif, selon son mode d'administration, cyclique ou continu, à court ou à long terme, et selon que les cellules mammaires sont normales ou cancéreuses. Cela explique également le nombre d'articles décrivant des observations précliniques et cliniques qui tendent à réfuter l'hypothèse d'un rôle clé des progestatifs dans la cancérogenèse mammaire. Lors d'une utilisation au long cours, les progestatifs peuvent limiter le développement épithélial mammaire [60] et inhiber la prolifération [61]. L'administration cyclique de progestatifs chez des femmes ménopausées utilisant des estrogènes pourrait engendrer un risque moindre de cancer du sein qu'une utilisation en continu [62, 63].

L'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) à des fins contraceptives n'est pas associée à un risque accru de cancer du sein, bien que l'âge de début et la durée d'utilisation puissent avoir une incidence sur ce risque à travers *une analyse d'études néozélandaises parues en 1995* [64]. Les progestatifs sont également capables d'inhiber le développement de cellules cancéreuses mammaires existantes. C'est à ce titre qu'ils ont toujours leur place dans l'arsenal thérapeutique du cancer du sein métastatique après le tamoxifène et les antiaromatases acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol). Les doses pharmacologiques de progestatifs inhibent le développement du cancer du sein [65]. Ils sont à l'origine d'un taux de réponse similaire à celui du tamoxifène et de l'aminoglutéthimide (inhibiteur de l'aromatase de première génération), mais ils sont moins bien tolérés. Le mécanisme d'action est probablement complexe, mais pourrait s'expliquer par le fait que les progestatifs à dose élevée interfèrent dans la synthèse d'estrogènes à partir d'androgènes chez les femmes ménopausées comme les inhibiteurs de l'aromatase. Un tel traitement progestatif conduit à des modifications considérables des taux sériques des différentes hormones et la diminution du sulfate d'estrone dans le sérum pourrait faire partie du mécanisme thérapeutique.

Enfin, la grossesse survenant après le traitement d'un cancer, à l'origine de taux élevés de progestérone, n'a pas de conséquence nocive sur l'évolution du cancer du sein [66].

Interaction entre progestatifs et tamoxifène

L'adjonction de progestatifs au tamoxifène, qu'ils soient employés seuls ou associés à des estrogènes [68], ne semble pas poser de problème de tolérance. L'association entraîne une réduction du taux de cholestérol sérique et l'augmentation de la densité minérale osseuse, en particulier du fémur, et ne semble pas avoir d'effet indésirable sur les facteurs de coagulation. Cependant, les interactions entre les progestatifs et le tamoxifène n'ont pas été étudiées chez les patientes présentant un cancer du sein et toujours en vie. D'un point de vue clinique, l'association de progestatifs et de tamoxifène est moins efficace que le tamoxifène seul chez les femmes présentant un cancer du sein métastatique [67, 69, 70]. Cette notion est connue depuis 1979, date à laquelle elle a été publiée par Mouridson, à la suite d'un essai portant sur des femmes ménopausées, âgées soit de moins de 68 ans et résistantes à la chimiothérapie, soit de plus de 68 ans, avec ou sans résistance à la chimiothérapie. Sur 101 patientes éligibles, 46 ont été ran-

domisées pour recevoir le tamoxifène à la dose de 10 mg 3 fois par jour, et 55 pour recevoir le tamoxifène à la même dose, associé à l'acétate de médroxyprogestérone (100 mg par jour). Une rémission partielle, voire complète a été obtenue chez 20 patientes (45 %) sous tamoxifène, contre 14 patientes (26 %) sous tamoxifène et acétate de médroxyprogestérone. Toutefois cette différence n'est pas significative. La durée médiane de rémission n'est pas non plus significativement différente entre les deux traitements : 10 mois lorsque le tamoxifène était utilisé seul contre 9 mois pour l'association. Des effets indésirables sont survenus chez 12 patientes, ne conduisant à l'arrêt du traitement que chez l'une d'entre elles. Cette efficacité plus faible du tamoxifène associé à un progestatif pourrait ne pas être due à une concentration tissulaire plus faible de tamoxifène. En hormonothérapie mammaire, il n'a jamais été montré de supériorité d'efficacité de deux hormonothérapies données simultanément par rapport à une hormonothérapie seule (tamoxifène-progestatifs, tamoxifène-antiaromatase (essai ATAC)[71]. Il n'y a toujours pas de certitude non plus quant à la supériorité de la suppression ovarienne associée au tamoxifène par rapport au tamoxifène seul.

Par ailleurs, les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (marqueurs biochimiques d'efficacité de substitution) ont montré qu'une dose inférieure de tamoxifène (5 mg par jour) n'a pas d'incidence sur l'activité du médicament sur plusieurs marqueurs biochimiques de risque cardiovasculaire et de cancer du sein. Les effets estrogéniques du tamoxifène sur le SHBG (sex hormone-binding-globulin) ont diminué avec la dose, tandis que les effets du tamoxifène sur l'expression du Ki-67 n'ont pas changé [72].

Enfin dans un modèle de carcinome mammaire chez le rat, la progestérone administrée une semaine par mois inverse l'effet protecteur du tamoxifène [73].

Conclusion

Les mécanismes sous-jacents à l'action des progestatifs sur les cellules épithéliales mammaires n'ont pas été totalement élucidés et sont extrêmement complexes. L'effet dépend de très nombreux paramètres, tels que le type de progestatif, la disponibilité des estrogènes, le mode d'administration (cyclique ou continu) ainsi que la durée, le caractère normal ou cancéreux de l'épithélium mammaire, et bien d'autres encore (l'âge, le temps écoulé depuis la ménopause, la susceptibilité génétique...). Les résultats d'essais cliniques conduits à faible échelle et les considérations théoriques ne permettent pas d'affirmer que l'association tamoxifène-progestatif soit inoffensive. Il semble donc plus prudent de ne pas préconiser un traitement progestatif pour prévenir les bouffées de chaleur et les réponses de l'endomètre au tamoxifène. À l'heure actuelle, il n'existe pas de données permettant de savoir si cette réserve concerne également les progestatifs utilisés par voie locale, ainsi que la tibolone. L'incidence des progestatifs sur le risque de récurrence du cancer du sein et sur l'interaction avec le tamoxifène doit donc être considérée comme "inconnue".

Références bibliographiques

[1] Neven P, Vernaève H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Safety* 2000;22:1-11.

- [2] Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000;356:881-7.
- [3] Twombly R. FDA issues warning about 'new' tamoxifen risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1122.
- [4] Neven P, Vergote P. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998;351:155-7.
- [5] Rose PG, Brandewie EV, Abdul-Karim FW. Failure of megestrol acetate to reverse tamoxifen induced endometrial neoplasia: two case reports. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:362-4.
- [6] Powles TJ, Bourne T, Athanasiou S et al. The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy post-menopausal women on tamoxifen or placebo. *Br J Cancer* 1998;78:272-5.
- [7] Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1711-7.
- [8] Kommos F, Karck U, Prompeler H, Pfisterer J, Kirkpatrick CJ. Steroid expression in endometria from women treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1998;70:188-91.
- [9] Elkas J, Armstrong A, Pohl J et al. Modulation of endometrial steroid receptors and growth regulatory genes by tamoxifen. *Obstet Gynecol* 2000;95:697-703.
- [10] Zaino RJ, Satyaswaroop PG, Mortel R. Hormonal therapy of human endometrial adenocarcinoma in a nude mouse model. *Cancer Res* 1985;45:539-41.
- [11] Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:10-4.
- [12] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:4-9.
- [13] Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Eur J Obstet Gyn Rep Biol* 1990;35:235-8.
- [14] Cohen I, Figer A, Altaras MM et al. Common endometrial decidual reaction in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen and progestogens. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:17-22.
- [15] Elkas J, Gray K, Howard Let al. The effects of tamoxifen on endometrial insulin-like growth factor-1 expression. *Obstet Gynecol* 1998;91:45-50.
- [16] Pekonen F, Nyman T, Lähteenmäki Pet al. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:660-4.
- [17] Berezowsky J, Chalvardjian A, Murray D. Iatrogenic endometrial megapolyps in women with breast carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:727-30.
- [18] Brechin S, Cameron ST, Paterson AM, Williams AR, Critchley HO. Intrauterine polyps-a cause of unscheduled bleeding in women using the levonorgestrel intrauterine system: case report. *Hum Reprod* 2000;15:650-2.
- [19] Ballard P, Turnbull L, Richmond L, Tetlow R. The effect of a levonorgestrel intrauterine system on the endometrium of patients receiving long-term tamoxifen treatment for breast cancer. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105,Suppl 17:abstr 299.
- [20] Critchley HOD, Wang H, Kelly RW et al. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intra-uterine system. *Hum Reprod* 1998;13:1210-7.
- [21] Fisher B, Costantino JP, Wickerham D Let al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [22] Partridge AH, Wang PS, Winer B, et al. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):602-6.
- [23] Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347-52.
- [24] Bertelli G, Venturini M, Del Mastro Let al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002;13:883-8.
- [25] Powles TJ, Hickish T, Casey S, O'Brien M. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993;342:60-1.
- [26] Kloosterboer HJ. Endocrine prevention of breast: any role for tibolone? *Eur J Cancer* 2002;38,Suppl 6:S24-5.
- [27] Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000;36:76-7.
- [28] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
- [29] Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004;109:721-7.
- [30] van de Ven J, Donker GH, Spsrong M, Blankenstein MA, Thijssen JHH. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002;81:237-47.

- [31] Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995;21:71-6.
- [32] Lesur A, Stinès J. Le sein à la ménopause: traitement hormonal substitutif classique ou alternatives. Le point de vue du sénologue. *Rev Prat Gynecol Obstet* 2003 (avril):72:34-41.
- [3 3]
<http://www.organon.com/innovations/areas/hrt/LIBERATE.asp?ComponentID=104527&SourcePageID=10677>.
- [34] Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
- [35] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet* 1998;352:93-7.
- [36] Powles TJ, Colin RT, Jones A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen-an update on the Royal Marsden Hospital Pilot Programme. *Eur J Cancer* 1990;26(6):680-4.
- [37] Lesur A, Maudelonde T, Kerbrat P et al. Tamoxifène en hormonothérapie adjuvante chez les femmes non ménopausées traitées pour cancer du sein. Conséquences endocriniennes et gynécologiques. *Ref Gynecol Obstet* 2001;10: 21-6.
- [38] Rotmensz N, Decensi A, Maisonneuve P et al. Rationale for a study adding tamoxifen to HRT. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 6:S22-3.
- [39]. Holmberg L, Anderson H. HABITS, a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;453:5.
- [40] Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids* 2003;68:789-94.
- [41] Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science* 2000;289:1751-4.
- [42] Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol* 1993;7:1244-55.
- [43] Graham JD, Yeates C, Balleine R et al. Characterization of progesterone receptor A and B expression in human breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:5063-8.
- [44] Mote PA, Bartow N, Tran N, Clarke CL. Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:163-72.
- [45] Isaksson E, Wang H, Sahlin L et al. Effects of long-term HRT and tamoxifen on the expression of progesterone receptors A and B in breast tissue from surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79:233-9.
- [46] Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progesterin regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:392-5.
- [47] Wu J, Richer J, Horwitz KB, Hyder SM. Progesterin-dependent induction of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells: preferential regulation by progesterone receptor B. *Cancer Res* 2004;64:2238-44.
- [48] King TA, Gemignani ML, Li W, Giri DD et al. Increased progesterone receptor expression in benign epithelium of BRCA1-related breast cancers. *Cancer Res* 2004;64:5051-3.
- [49] Makris A, Powles TJ, Allred DC et al. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:11-20.
- [50] Ferguson DJ, Anderson TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. *Br J Cancer* 1981;44:177-81.
- [51] Goebelsmann U, Mishell D. The menstrual cycle. In: Mishell D, Davajan V, editors. *Reproductive endocrinology, infertility and contraception*. Philadelphia: FA Davis 1979:67-89.
- [52] Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, MacIntyre CC. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988;130:193-204.
- [53] Desreux J, Kebers F, Noel A et al. Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cell apoptosis in vitro and in vivo. *Breast* 2003;12:142-9.
- [54] Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4559-65.
- [55] Pike MC, Spicer DV. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr Relat Cancer* 2000:73-83.
- [56] Catherino WH, Jeng MH, Jordan VC. Norgestrel and gestodene stimulate breast cancer cell growth through an oestrogen receptor mediated mechanism. *Br J Cancer* 1993;67: 945-52.
- [57] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.

- [58] 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 randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [59] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- [60] Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995;136:164-71.
- [61] Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalandrie JP, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Progesterone effect on cell proliferation and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1174-80.
- [62] Persson I, Thurffjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15:3201-7.
- [63] Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97:1387-92.
- [64] Skegg DC, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995;273:799-804.
- [65] Haller DG, Glick JH. Progestational agents in advanced breast cancer: an overview. *Semin Oncol* 1986;13(Suppl 4):2-8.
- [66] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465-9.
- [67] Mouridsen HT, Ellemann K, Mattsson W et al. Therapeutic effect of tamoxifen versus tamoxifen combined with medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rep* 1979;63:171-5.
- [68] Chang J, Powles TJ, Ashley SE et al. The effect of tamoxifen and hormone replacement therapy on serum cholesterol, bone mineral density and coagulation factors in healthy postmenopausal women participating in a randomized, controlled tamoxifen prevention study. *Ann Oncol* 1996;7:671-5.
- [69] Hardy JR, Powles TJ, Judson IR et al. Combination of tamoxifen, aminoglutethimide, danazol and medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:824-7.
- [70] Gill PG, Gebski V, Snyder R et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1993;4:741-4.
- [71] Baum M, Buzdar A, Cuzik J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex®, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:2131-9.
- [72] Decensi A, Robertson C, Viale G et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:779-90.