

Historique de la prévention du cancer du sein en France

La prévention primaire des cancers du sein : une histoire à raconter

The breast cancer prevention story

Mots-clés : Cancer du sein – Prévention – Anticœstrogènes.

Keywords: Breast cancer – Prevention – Antiestrogens.

M. Namer*

Entre 1980 et 2000, les épidémiologistes ont constaté que le nombre de nouveaux cancers diagnostiqués annuellement augmentait de façon inquiétante. Si on se focalise sur les cancers de la femme, l'incidence est passée de 73 000 en 1980 à 117 000 en 2000, soit une augmentation de 60 % due en partie à l'augmentation de la population (13 %) et en partie à son vieillissement (14 %). Le risque spécifique de cancérisation n'augmente en fait que de 35 %, ce qui est quand même préoccupant.

Durant la même période, le nombre de cancers du sein passe de 25 000 à 45 000, soit une augmentation de 80 % en 20 ans (4 % par an). Ce pourcentage annuel est certes moins important que celui des cancers du poumon, mais il correspond à peu près au double de celui des cancers du côlon.

L'analyse de l'épidémiologie analytique des cancers du sein a montré depuis longtemps que le risque pour une femme de présenter un cancer du sein dans sa vie est inégalement réparti. Ce risque augmente avec l'âge et lors des circonstances gynéco-obstétricales qui dénotent une situation d'hyperœstrogénie endogène ou exogène : puberté précoce et/ou ménopause tardive, nulliparité, première grossesse tardive, prise d'hormones de substitution de la ménopause.

* Groupe Saint-George, Nice.

L'observation de l'histoire naturelle de ces cancers a montré aussi qu'une femme ayant eu un cancer du sein présente un risque de cancer du sein controlatéral multiplié par 5.

Enfin, au début des années 90, un état de risque beaucoup plus puissant que ceux que nous venons d'évoquer a été ajouté, avec la découverte des deux gènes *BRCA1* et *BRCA2* dont la transmission génétique de mutation s'est avérée être le facteur le plus puissant. Il est apparu évident, à cette période, que la maîtrise de cette pathologie devait commencer par la prise en charge des situations les plus fréquemment exposées, comme l'est le sein controlatéral.

Remontons dans le temps pour jeter un œil sur l'évolution des traitements prescrits dans les cancers du sein. Dès 1962, Jensen décrit les récepteurs d'œstrogènes et introduit la notion d'hormono-dépendance. En 1967, Walpole publie ses travaux sur un nouvel antiœstrogène, le ICI 46 474, qui présente un pouvoir de contraception chez le rat. Il évoque pour la première fois une possible action antiœstrogénique clinique. En 1971, Mary Cole, du Christie Hospital de Manchester, conduit le premier travail d'évaluation de cette molécule, appelée "tamoxifène", sur les cancers du sein métastatiques, confirmant l'efficacité et l'excellente tolérance de ce produit. Le tamoxifène obtient l'autorisation d'utilisation pour les cancers du sein métastatiques en 1977, puis en situation adjuvante en 1985. Il est d'abord utilisé chez les patientes ménopausées N+ associé à la chimiothérapie, puis seul (à partir de 1986). En 1989, l'indication est étendue aux femmes préménopausées ayant des récepteurs d'œstrogènes positifs, et en 1990, aux patientes N-.

De nombreux essais thérapeutiques ont voulu confirmer les premiers résultats du tamoxifène en situation adjuvante, ce qui a conduit Peto à proposer en 1984 le concept de la méta-analyse, qu'il renouvellera tous les 5 ans. La publication des premières méta-analyses évaluant l'impact des traitements adjuvants a mis en évidence que la prise quotidienne de 20 mg de tamoxifène améliorait de manière significative la survie sans rechute et la survie générale des patientes traitées et était responsable d'une baisse importante du taux des cancers du sein controlatéral. Le tamoxifène était donc capable de contrôler une situation à risque par excellence, représentée par le sein controlatéral. La baisse du taux de cancer dans le sein controlatéral était globalement de 40 % et dépendait en fait de la durée de la prise de tamoxifène (< 2 ans : - 26 %, 2 ans : - 37 %, > 2 ans : - 54 %). Avec une prise d'une durée supérieure à 2 ans, la réduction du risque obtenue était aussi importante pour les femmes non ménopausées que pour les femmes ménopausées.

Ces résultats sur le taux de cancer du sein controlatéral conduisirent à penser que la prise de 20 mg de tamoxifène chez une population à risque pouvait expliquer une baisse du nombre de nouveaux cancers. Néanmoins, les études adjuvantes ont montré que le tamoxifène était également responsable d'effets secondaires, dont certains effets indésirables (augmentation du nombre de cancers de l'endomètre, bouffées de chaleur, accidents thrombo-emboliques), et d'autres bénéfiques (amélioration de la

densité minérale osseuse, baisse du taux de cholestérol). Cette conjonction d'effets bénéfiques a laissé penser un moment que ce produit était miraculeux, puisqu'il pouvait provoquer une diminution du nombre de cancers du sein, associé à une baisse du taux de cholestérol et à une amélioration de la densité osseuse pour les femmes ménopausées.

Ces résultats méritaient d'être confirmés par des études de plus grande échelle, définies ainsi : 5 000 femmes traitées, 5 000 femmes contrôle, 15 à 20 ans de suivi, 25 % de réduction du taux de cancer du sein. C'est Trevor Powles, du Royal Marsden Hospital de Londres, qui initie en 1990 une étude de phase II, où il prescrit 20 mg de tamoxifène à 200 femmes à risque âgées de 35 à 65 ans. Devant la bonne tolérance, il lancera en 1994 une étude randomisée, incluant environ 2 500 femmes pré- et postménopausées appartenant à une catégorie à risque plus élevé, comparant tamoxifène (20 mg/jour pendant 8 ans) et placebo. Les résultats de cette étude ont confirmé la bonne tolérance de l'antioestrogène illustrée par une bonne compliance et ont retrouvé des troubles de la coagulation, une amélioration de la densité osseuse et une chute du cholestérol, surtout dans sa forme LDL. La surveillance de l'utérus et des ovaires par l'échographie – de plus en plus performante – montre une augmentation de la fréquence des kystes des ovaires chez la femme non ménopausée et de l'hypertrophie de l'endomètre chez la femme ménopausée. L'analyse de l'incidence des cancers du sein ne montrait en revanche aucune influence du tamoxifène, avec 34 cancers survenus dans le groupe traité et 36 dans le groupe placebo.

Ces résultats préliminaires ont néanmoins mis l'accent sur les effets secondaires utérins du tamoxifène, ce qui a motivé la mise en place de l'essai italien réalisé par Veronesi et Costa, du Centre anticancéreux de Milan. Les femmes n'étaient pas recrutées sur le fait qu'elles avaient un risque élevé de cancer du sein mais sur le fait qu'elles avaient eu une hystérectomie, et donc qu'elles ne pouvaient pas avoir de complications utérines secondaires à la prise de tamoxifène. À cause des difficultés dans le recrutement, cette étude n'a débuté qu'en octobre 1992, incluant 5 408 femmes âgées de 35 à 70 ans, qui se voyaient proposer soit 20 mg de tamoxifène, soit l'abstention. Comme l'hystérectomie était souvent associée à une ovariectomie, le niveau de risque de ces femmes était plutôt abaissé. Le nombre de cancers du sein n'était pas différent dans le bras traité (19 cas) et dans le bras sans tamoxifène (22 cas).

Ces deux résultats négatifs ont conduit à proposer des essais de plus grande envergure, pour lesquels le nombre de femmes incluses devait être calculé dans le but de pouvoir démontrer l'influence préventive de ce produit par une diminution substantielle du nombre de cancers du sein nouvellement survenus. Le groupe américain National Surgery Adjuvant Breast Project (NSABP), présidé par Bernard Fisher, était jusque-là spécialisé dans les études en situation adjuvante (études NSABP-1, NSABP-2, etc.). En 1992, le NSABP prévoit de lancer un essai prospectif à visée de prévention : le Breast Cancer Prevention Trial. Cet essai nommé "P1" est réservé aux femmes à risque élevé ; le risque est calculé suite aux réponses données à un questionnaire et analysées par un logiciel mis au point par Gail, mêlant des informations

sur l'âge, les antécédents familiaux, le contexte gynéco-obstétrical et de possibles biopsies réalisées pour une imagerie non significative mais révélant une hyperplasie. Le résultat de ce calcul est donné sous une forme chiffrée 1, suivi du taux de risque de cancer du sein durant les 5 années suivantes. Un résultat d'au moins 1,60 est nécessaire pour valider le recrutement. Le logiciel est distribué à grande échelle à toutes les équipes de sénologie des États-Unis et d'Europe, sous la forme d'une petite calculatrice. Les gestionnaires du NSABP prévoient de comparer la prise de 20 mg de tamoxifène à un placebo et calculent qu'il faudra recruter 16 000 femmes pour espérer démontrer une action de prévention.

En 1991, lors d'un congrès sur la durée de la prise du tamoxifène en situation adjuvante, les résultats des comparaisons indirectes publiés dans la dernière méta-analyse pouvaient faire penser que ce produit pourrait être prescrit à vie ou jusqu'à la première récurrence. Un bureau s'est alors constitué, réunissant Fisher pour les États-Unis, Baum pour le Royaume-Uni et moi-même (Namer) pour la France. Fisher a rapporté les réactions adverses que son essai a suscité aux États-Unis [1] et a expliqué qu'il avait dû promettre d'arrêter l'essai et de lever l'aveugle si un résultat positif ou négatif apparaissait. Baum et moi-même étions chargés de monter un essai équivalent en Europe, dénommé IBIS-I. Les deux essais ont été réalisés. Les résultats du P1 ont été publiés en avril 1998 par le NCI et le NSABP sur Internet (une première en oncologie !), puis en septembre dans la revue *Journal of the National Cancer Institute*. Les résultats étaient positifs, avec une diminution de 45 % des cancers invasifs et non invasifs. Ce bénéfice est retrouvé quels que soient l'âge et le niveau de risque. Le chiffre passe à 69 % si on considère uniquement les tumeurs hormono-dépendantes et persiste tout au long du suivi. Fisher applique donc sa promesse et arrête l'étude sans attendre la fin du recrutement, qui n'avait intéressé que 13 338 personnes. Il lève l'aveugle et donne le tamoxifène à toutes les femmes qui le souhaitent. Du coup, il sera impossible de calculer la survie respective des deux populations.

Les effets secondaires bénéfiques ne sont malheureusement pas au rendez-vous : la différence de fractures ostéoporotiques n'atteint pas un niveau significatif suffisant. Il n'y a aucun bénéfice pour les infarctus du myocarde, ni pour les angors ou les coronaropathies. Les effets secondaires indésirables sont présents, avec davantage de cancers de l'endomètre, de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires, et légèrement plus de cataractes. La mesure de la qualité de vie ne montre pas de différence entre les deux populations, bien que des bouffées de chaleur plus fréquentes et plus profondes étaient rapportées dans la population traitée. Les effets indésirables surviennent principalement chez les femmes ménopausées ; les femmes préménopausées n'ont que les avantages de la prévention, sans subir les ennuis des effets indésirables.

L'essai anglais a été réalisé. En France, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et la SFSPM refusent, après de nombreuses réunions, la participation française, essentiellement en raison des effets *clonid-like* du tamoxifène chez la

femme jeune. Un numéro du *Bulletin du cancer* a été alors entièrement consacré à la problématique de la prévention médicamenteuse. D'avril 1992 à mars 2001, 7 154 femmes âgées de 35 à 70 ans sont incluses. Elles reçoivent 20 mg de tamoxifène pendant 5 ans ou un placebo. Leur niveau de risque était multiplié de 2 à 10. Les premiers résultats furent publiés dans le *Lancet* en 2002 et actualisés dans le *Journal of the National Cancer Institute* en 2007 avec 8 ans de suivi : l'incidence de cancer du sein a été abaissée de 27 % dans le groupe traité (195 versus 142 ; $p = 004$), avec une réduction plus importante durant les 5 premières années (32 %) par rapport aux années suivantes (18 %). Il semble que les femmes sous THS durant le traitement préventif n'ont pas de bénéfice suite à la prise de tamoxifène. Les effets secondaires dus à la prise de l'antioestrogène se retrouvent comme dans les autres essais : augmentation du risque relatif de 55 % pour les cancers de l'endomètre (17 versus 11) et de 72 % pour les événements thromboemboliques (117 versus 68) pour les patientes du groupe traité ; pas de différence dans les événements cardio-vasculaires ou osseux ; davantage de bouffées de chaleur et un peu plus de cataractes chez les personnes traitées.

Cet essai est le seul à avoir été mené jusqu'à son terme, avec un nombre suffisant de personnes incluses. Il est donc le seul à pouvoir nous informer sur l'influence du tamoxifène préventif sur la survie, seule donnée vraiment importante. Malheureusement, les résultats n'ont pas du tout correspondu à nos espoirs : il y a eu davantage de décès dans le bras tamoxifène (65 cas) comparé au bras placebo (56 cas) ; il n'y a pas de différence entre les deux bras si on prend en considération les seuls décès dus au cancer du sein (13 versus 11). À ce stade, on a le sentiment d'être un peu dans une impasse... Toutes les études utilisant le tamoxifène n'ont montré aucune différence entre les populations traitées et non traitées, aussi bien pour le nombre de nouveaux cancers du sein que pour la survie.

Un autre antioestrogène non stéroïdien, le raloxifène, est en cours d'évaluation depuis quelques années. À côté de sa fonction antioestrogénique, il se caractérise par une action agoniste puissante sur le squelette favorisant la densité osseuse et par un manque d'action sur l'utérus. C'est d'ailleurs pour son influence sur le métabolisme osseux qu'il est impliqué dans un essai à trois bras (essai MORE) évaluant le bénéfice de la prise de 0 mg, 60 mg ou 120 mg sur la densité osseuse. Après le constat de l'action préventive du tamoxifène, les investigateurs de cet essai ont décidé de comptabiliser a posteriori le nombre de cancers du sein qui seraient survenus dans les trois bras. Deux informations viennent confirmer l'existence d'une relation entre cette molécule et le cancer du sein :

- dans la population des femmes non traitées, le nombre de cancers du sein détectés est proportionnel au taux circulant d'œstradiolémie ;
- dans les deux populations traitées avec le raloxifène, le risque relatif de cancer du sein diminue de 75 % environ. Il n'a pas été signalé d'augmentation des événements utérins. La baisse semble plus importante que celle obtenue avec le tamoxifène, mais ces patientes ostéoporotiques n'avaient qu'un risque modéré.

L'action préventive puissante de cet antiœstrogène associée à la protection de l'utérus a été la motivation principale pour lancer le deuxième essai de prévention du NSABP, l'essai P2 ou essai STAR, qui compare en double aveugle 20 mg de tamoxifène versus 60 mg de raloxifène. Près de 20 000 femmes ménopausées ont été incluses. Les résultats ont été publiés dans le *Journal of American Medical Association* en mars 2007 : la comparaison des cancers du sein survenus dans les deux bras ne montre pas de grandes différences, avec un peu moins de carcinomes non invasifs dans le bras tamoxifène (57 versus 80) et un chiffre identique de carcinomes invasifs (163 versus 168). Comme attendu, il y a eu moins de cancers de l'utérus (36 versus 23) et moins de cataractes (12,3 versus 9,7 pour 1 000 femmes par année) dans le bras raloxifène. Aucune différence n'a été mise au jour pour les autres effets secondaires (manifestations thromboemboliques ou fractures osseuses). En conclusion, cet essai n'apporte pas de précisions supplémentaires, ni sur la fiabilité du principe de la prévention hormonale, ni sur le choix de la meilleure hormonothérapie. Le nombre de cancers du sein continuait d'augmenter inexorablement ; en 2003, il dépassait 49 000.

C'est de l'Australie que sont arrivées les premières lueurs d'espoir. Pour la première fois, on notait que le nombre de cancers du sein diminuait. Cette tendance a été confirmée aux États-Unis, puis en Nouvelle-Zélande, au Canada, en Allemagne, et enfin, en France. Cette baisse est significative et se reproduit régulièrement depuis 2005. Elle aurait rempli de joie tous ceux qui l'avaient espérée avec les antiœstrogènes. Comme elle ne survient que chez les femmes ménopausées, elle est attribuée à la baisse de l'utilisation de l'hormonothérapie de substitution de la ménopause, bien que cela reste à prouver. Elle a aussi l'avantage de n'être accompagnée d'aucun effet secondaire dû à un quelconque traitement.

Voilà donc l'histoire de la prévention hormonale des cancers du sein. Comme toutes les histoires, elle a connu beaucoup de rebondissements. Aucune des hypothèses analysées, et sur lesquelles reposaient nos espoirs, ne s'est révélée exacte. Mais, comme dans les contes de fées, la fin est heureuse et, en définitive, c'est la seule chose qui compte.

Références bibliographiques

- [1] A. Lesur. *Cours francophone sur le cancer du sein de Saint-Paul-de-Vence*. Springer, 2001:1-18.
[2] Fisher B, Costantino JP, Wickerham D et al. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Study*. *JNCI* 1998;90:1371-88.
Voir aussi la bibliographie et les données des études citées dans l'article très complet de Bruno Cutuli.