

Prévention hormonale du cancer du sein : le tamoxifène est-il un bon choix ?

Philippe Touraine
Frédérique Kuttenn
Pierre Mauvais-Jarvis

Le cancer du sein représente près de 20 % des cancers chez la femme et pose un véritable problème de santé publique. Définir une politique de prévention paraît possible car on connaît relativement bien les facteurs de risque de cette affection. A côté des antécédents familiaux, les facteurs de risque sont surtout hormonaux, et les œstrogènes sont mis en cause. C'est donc naturellement que le tamoxifène a paru le médicament de choix pour cette prévention : c'est un antiœstrogène qui a fait ses preuves comme adjuvant aux divers traitements du cancer du sein. Un essai randomisé portant sur 16 000 femmes à risque vient d'être lancé aux États-Unis, avec prescription de tamoxifène per os en continu pendant 5, 10 ans, ou plus. Or les effets secondaires du tamoxifène ne sont pas négligeables : risques thromboemboliques, suppression du rétrocontrôle œstrogénique au niveau hypothalamique, risque carcinogénique sur l'endomètre car le tamoxifène a un effet œstrogénique sur ce tissu, risque carcinogénique sur le foie où des liaisons covalentes entre tamoxifène et ADN ont été décrites. Une autre perspective semble s'ouvrir avec l'utilisation d'un métabolite du tamoxifène plus actif, qui peut être administré par voie transcutanée directement sur le sein, réduisant au maximum les effets systémiques.

Le cancer du sein est actuellement un véritable fléau qui atteint une femme sur huit à une femme sur onze, selon les régions, et représente près de 20 % des cancers chez la femme à travers le monde. Il s'agit d'une affection maligne, multifactorielle, dont les mécanismes sont, dans l'ensemble, encore mal compris, ce qui peut, en partie, expliquer que sa mortalité n'ait pas diminué depuis trente ans malgré les moyens thérapeutiques mis en œuvre, tandis que son incidence a augmenté régulièrement de 1 % par an au cours des quarante dernières années. Il apparaît finalement que c'est à une politique de dépistage précoce et de prévention qu'il devrait appartenir de faire reculer la mortalité due à ce cancer. Le dépistage repose sur la recherche de moyens techniques (mammographie) permettant la détection de la tumeur à un stade où des thérapeutiques mises en place en diminueraient le potentiel prolifératif, tandis que la prévention primaire a pour objectif d'intervenir avant même l'apparition de cellules cancéreuses. Elle s'adresse d'abord aux populations à risque et, pour être efficace, doit s'appuyer sur des bases physiopathologiques solides. Le dépistage garde des limites : les

lésions sont souvent plurifocales et l'évolution du cancer est variable selon les individus, avec l'existence possible de métastases alors qu'une imagerie, même très performante, vient tout juste de repérer la lésion. Il est cependant vrai que des campagnes de dépistage par mammographie menées dans divers pays montrent que l'on peut espérer une réduction de 20 % à 30 % de la mortalité dans certaines classes d'âge [2]. Une telle politique de dépistage ne doit être entreprise que dans le cadre d'une stratégie rigoureuse, précisant aussi bien la date de début et de fin de la surveillance radiologique que la périodicité et le nombre de clichés mammographiques. Or, les outils de travail sont extrêmement variables d'un pays à l'autre, rendant difficiles les estimations à long terme. On ne peut non plus ignorer le coût de tels programmes de dépistage qui sont impossibles à gérer pour la plupart des pays. Enfin, malgré des campagnes de dépistage effectuées aux États-Unis, l'incidence continue d'augmenter tandis que la mortalité liée au cancer du sein reste inchangée [3].

Il apparaît donc urgent de définir une politique de prévention, s'adressant d'abord aux femmes présentant des facteurs de risque mis en avant par les études épidémiologiques et

s'appuyant sur une meilleure connaissance de la dépendance hormonale du tissu mammaire.

La prévention primaire du cancer du sein

Un récent article a mis l'accent sur la progression constante et alarmante du cancer du sein dans les pays occidentaux [4]. Il rapportait aussi la constitution en 1991, sous le nom de *National breast cancer coalition* (coalition nationale contre le cancer du sein), d'un groupe de femmes motivées par ce problème, à titre personnel ou professionnel. Ces femmes s'insurgent contre le fait que trop d'argent est distribué à la recherche en aval du cancer (traitements, recherche de marqueurs de dissémination et de pronostic) et pas assez à la recherche en amont, notamment pour la compréhension des mécanismes de cancérogenèse, nécessaire à la mise en place d'une prévention primaire, qui se doit d'intervenir avant la transformation des premières cellules mammaires. Or, toute proposition d'une politique de prévention primaire du cancer du sein doit s'appuyer sur une analyse approfondie des facteurs de risque actuellement identifiés et les mécanismes connus de cancérogenèse en termes d'« initiation », « promotion », « progression »...

Les facteurs de risque du cancer du sein

Sur le *Tableau I* sont figurés les principaux facteurs de risque du cancer du sein, déduits pour la plupart des études épidémiologiques [5-9] :

- le risque est augmenté de 2 à 4 fois lorsqu'il existe un antécédent familial de cancer mammaire chez la mère ou la sœur ;
- l'alimentation, notamment riche en graisses saturées, est un facteur de risque souvent invoqué qui pourrait expliquer en partie la différence entre Américaines et Japonaises, dont le risque est 5 fois moindre... tant qu'elles n'émigrent pas ;
- enfin, les facteurs hormonaux sont les mieux documentés [5]. Certains d'entre eux sont associés à un désé-

quilibre œstro/progestatif, soulignant le rôle des œstrogènes dans la tumorigenèse du sein :

(1) La nulliparité, une première grossesse tardive, ont une valeur statistique d'hypofertilité et donc de trouble(s) de la fonction ovulatoire.

(2) Les irrégularités menstruelles, les mastopathies bénignes témoignent, elles aussi, d'anovulation ou de dysovulation.

(3) Des premières règles précoces, une ménopause tardive témoignent d'un allongement de la vie génitale au profit de ses extrêmes qui sont souvent des périodes d'anovulation avec sécrétion d'œstradiol, sans celle de progestérone.

Il faut enfin noter que la période située entre les premières règles et la première grossesse menée à terme est cruciale en terme de risque mammaire. La date des premières règles est de plus en plus précoce (elle est passée de 18 à 12 ans en un siècle, probablement du fait d'un meilleur équilibre nutritionnel) et la date de la première grossesse est de plus en plus tardive (activité professionnelle de la femme, utilisation de contraception orale). Ces deux dates concourent à l'accroissement de cette période, instable sur le plan hormonal. Or, cette période est aussi celle de développement

maximal de la glande mammaire, la rendant particulièrement sensible à d'éventuelles agressions carcinogènes.

L'histoire naturelle du cancer du sein

Le déroulement de la carcinogenèse mammaire reste spéculatif et la chronologie des événements responsables n'est pas connue précisément. On estime que le cancer peut évoluer pendant 10 à 15 ans avant de se manifester cliniquement. Les cellules deviennent malignes lorsque certains de leurs gènes qui contrôlent leur activité au sein d'un tissu sont altérés et que ceux-ci, transmis aux cellules filles, entraînent une série de dérèglements en chaîne. Ces lésions initiales (initiation du cancer) peuvent être dues à l'action de carcinogènes physiques (rayons X, rayons ultraviolets), chimiques, ou à de simples erreurs de réplication. Des mécanismes de régulation peuvent normaliser la situation, tandis que d'autres facteurs au contraire peuvent favoriser la promotion du cancer. Ces facteurs promoteurs contribuent ensuite à entretenir la progression et l'extension tumorale.

Moolgavkar a proposé un schéma d'évolution des cellules normales vers le cancer en deux étapes (*figure 1*), [10]. Ce schéma a le mérite d'éclairer les rôles des initiateurs et des promoteurs possibles.

A l'état normal, la cellule a deux possibilités : se diviser en cellules filles ($\alpha 1$) ou bien évoluer vers la maturation (β), puis la disparition. Toutefois, si la cellule est soumise à un initiateur de cancérogenèse, elle peut se transformer en un état « intermédiaire » ou « précancéreux ». Ces cellules « intermédiaires » peuvent à leur tour, soit se diviser ($\alpha 2$), soit se différencier ($\beta 2$), avant de disparaître. Toutefois, si le processus d'initiation se répète ou se poursuit, la cellule évolue définitivement vers le cancer.

La division cellulaire représente une phase particulière de fragilité vis-à-vis des erreurs de réplication, susceptibles d'entraîner l'activation

Tableau I

FACTEURS ACCROISSANT LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

- Histoire familiale de cancer du sein
- Maladie bénigne du sein
- Premières règles précoces
- Ménopause tardive
- Absence d'enfant, célibataire
- Age tardif de la première grossesse
- Absence d'allaitement
- Anomalie de la fonction ovulatoire (défaut de sécrétion en progestérone)
- Traitement prolongé par les hormones estrogéniques
- Haut niveau socio-économique
- Vie en milieu urbain
- Obésité, diabète, régime riche en protéines et graisses ?

d'oncogènes, mais aussi vis-à-vis de l'action de carcinogènes extérieurs. Des études expérimentales chez l'animal et des études épidémiologiques chez la femme, il ressort que les œstrogènes joueraient un rôle promoteur de carcinogenèse : en stimulant la multiplication cellulaire, ils rendent la cellule plus vulnérable aux facteurs d'initiation de la carcinogenèse, et augmentent aussi le risque d'erreur au niveau des gènes au moment de la réplication. Ces œstrogènes peuvent, chez la femme, avoir une origine endogène (hyperœstrogénie relative avec insuffisance de progestérone, dans le cadre d'une anovulation ou d'une dysovulation) ou exogène, dans le cadre de traitements œstrogéniques (substitutifs...).

Les possibilités de prévention du cancer du sein

C'est la détermination de ces différents facteurs de risque qui a permis la proposition de diverses stratégies de prévention.

Le rôle de l'alimentation

Agir sur les habitudes alimentaires n'est qu'un moyen théorique de prévention tant les études de cohor-

tes à long terme pour affirmer le bénéfice de tel ou tel régime alimentaire sont difficiles à mener parce que mal acceptées et peu contrôlables sur le plan individuel.

Le rôle des facteurs génétiques

L'objectif à atteindre est de mieux connaître les facteurs moléculaires participant à la carcinogenèse, notamment les oncogènes qui, lorsqu'ils sont surexprimés ou dérégulés, sont à l'origine de prolifération anormale. Les études de génétique moléculaire ont permis de déterminer un *locus* sur le chromosome 17 (17q21) qui correspondrait à un gène de susceptibilité pour le cancer du sein dans les familles où il se révèle chez les femmes jeunes [11]. Par ailleurs, des mutations ont été décrites sur le gène de la protéine p53, situé sur le bras court du chromosome 17 [12]. La p53 a déjà été impliquée dans la survenue d'autres cancers (côlon, ovaire). Mais il faut attirer l'attention sur le fait que ces anomalies ont été décrites dans des familles présentant un cancer du sein de révélation précoce et un ensemble d'autres tumeurs ou dans le cas de familles à haute incidence de ce cancer. Il est dès lors difficile de spéculer quant à la découverte de ces mêmes

anomalies moléculaires chez les femmes présentant un cancer du sein « sporadique » et quant à la valeur de marqueur de ces gènes de susceptibilité dans un cadre autre que celui des cancers du sein familiaux.

Le rôle hormonal

En raison du rôle reconnu de l'œstradiol comme promoteur de carcinogenèse, les diverses stratégies proposées pour la prévention du cancer du sein chez les femmes considérées à risque (antécédent de cancer familial, antécédent personnel de mastopathie bénigne proliférative, terrain hormonal à risque) consistent toutes à diminuer la sécrétion de l'œstradiol et/ou à s'opposer à son action au niveau mammaire.

- Certains ont proposé une inhibition complète de la fonction ovarienne par les analogues de la LHRH (*lutéinizing hormone releasing hormone*) qui réalisent une castration biochimique chez la femme [13]. Il est certain qu'il n'est pas raisonnable de mettre des femmes jeunes en situation d'hypo-œstrogénie profonde prolongée et que, par ailleurs, un traitement temporaire serait sans effet. Cette éventualité ne paraît dès lors pas souhaitable.

- Des hormones de synthèse, qui reproduisent l'action de la progestérone (progestatifs de synthèse), ont été proposées chez les femmes atteintes de mastopathie bénigne et considérées comme à risque pour le cancer du sein. Ce traitement repose sur des bases physiopathologiques : il se veut substitutif de l'insuffisance en progestérone, souvent constatée lors de mastopathie bénigne, inhibiteur périphérique de l'action des œstrogènes, et inhibiteur de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes lorsqu'il s'agit des progestatifs de type norstéroïde [14]. Ce traitement substitutif de l'insuffisance en progestérone souvent constatée lors de mastopathie bénigne est en cours d'évaluation en terme de « protection » vis-à-vis du cancer du sein chez les femmes à risque.

- C'est en raison de son effet inhibiteur de l'action de l'œstradiol au

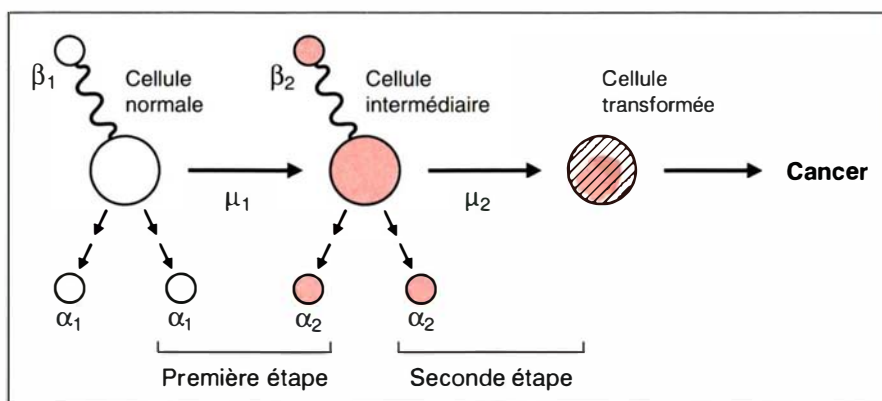


Figure 1. **Modèle de cancérogenèse mammaire en deux étapes.** La cellule mammaire a deux possibilités : se diviser en cellules filles (α_1), ou bien évoluer vers la maturation (β_1), puis la disparition. Mais si la cellule est soumise à un initiateur de cancérogenèse, elle peut se transformer en un état « intermédiaire » ou « précancéreux ». Ces cellules « intermédiaires » peuvent à leur tour, soit se diviser (α_2), soit se différencier (β_2) avant de disparaître. Mais si le processus d'initiation se répète ou se poursuit, la cellule évolue définitivement vers le cancer. (D'après [10]).

niveau mammaire que l'utilisation d'un antiœstrogène, le tamoxifène, a été proposée dans la prévention du cancer du sein [15].

Le tamoxifène est couramment utilisé en complément des autres traitements du cancer du sein (chirurgie, cobaltothérapie, chimiothérapie) en raison de son effet cytostatique, c'est-à-dire de ralentissement de la multiplication des cellules dépendantes des œstrogènes. Il entraîne un retard dans l'apparition des récurrences et un allongement de la survie dans 25 % à 30 % des cas. Il a, en outre, été constaté que l'apparition d'un second cancer du sein, dans le sein controlatéral, était moins fréquente ou plus tardive chez les femmes recevant du tamoxifène. Cet effet cytostatique, constaté sur les cellules mammaires cancéreuses, l'est aussi sur les cellules normales [16], ce qui rend son utilisation *a priori* intéressante dans le cadre d'une politique de prévention primaire du cancer du sein.

Un large essai multicentrique a été lancé aux États-Unis en 1992 [17, 18]. Cet essai randomisé concerne 16 000 femmes présentant plusieurs des facteurs de risque connus ; elles recevront soit du tamoxifène (20 mg en continu), soit un placebo pendant 5 ans, avec un suivi prolongé. Toutefois, l'utilisation d'un tel traitement chez des femmes « saines », pendant des années, mérite d'être examinée, et les effets secondaires, connus ou possibles, mûrement pesés [18-23].

Il convient de rappeler que l'action du tamoxifène n'est pas univoque et qu'il exerce, en fait, trois types d'effets.

1. Un effet antiœstrogénique au niveau mammaire, pour lequel il est prescrit, qui permet de ralentir la multiplication cellulaire mammaire [15].

2. Un effet antiœstrogénique au niveau de l'hypothalamus, qui bloque le « rétrocontrôle » œstrogénique et entraîne chez les femmes non ménopausées une stimulation hypophysaire et une hypersécrétion des hormones ovariennes avec des taux d'œstrogènes circulants pouvant atteindre dix fois les valeurs

normales [24]. Cet effet est bien sûr intempestif lorsque le but poursuivi est d'être antiœstrogénique au niveau du sein. Il ne sert en effet à rien de bloquer les récepteurs avec un antiœstrogène et de contrebalancer cet effet par des taux excessifs d'œstradiol circulant. Il ne devrait donc pas être possible d'administrer le tamoxifène chez les femmes jeunes, non ménopausées, autrement qu'en association avec un traitement antigonadotrope.

3. Enfin, comme pour d'autres anti-hormones, le tamoxifène peut avoir, en plus de ses effets antagonistes, des effets agonistes partiels, par activation du récepteur œstrogénique. Ces effets dépendent des tissus concernés. Ils peuvent être intempestifs s'il s'agit de l'endomètre, avec un risque d'hyperplasie endométriale, ou bénéfiques s'il s'agit de la stimulation du récepteur de la progestérone au niveau mammaire.

Des effets bénéfiques de type œstrogénique du tamoxifène, concernant notamment la minéralisation osseuse et la protection cardiovasculaire, ont été mis en avant par les partisans d'un tel essai de prévention. Ces effets qui seraient bienvenus, s'ils étaient réels, demandent à être confirmés.

- Ainsi, alors que le tamoxifène a un effet freinateur sur la déminéralisation osseuse du rat, rien de tel n'a pu être démontré jusqu'à présent chez la femme. La plupart des études se contentent de montrer que, chez la femme ménopausée, le tamoxifène n'accélère pas plus la déminéralisation que l'absence de traitement œstrogénique [25]. Certaines études ont semblé montrer une stabilisation au niveau de l'os trabéculaire (rachidien) mais non de l'os cortical qui prédomine au niveau du fémur, source de fractures.

- Sur le plan cardiovasculaire, l'œstradiol a un effet protecteur. Il a donc été espéré que le tamoxifène pourrait, dans ce domaine, avoir un effet de type agoniste et reproduire cet effet bénéfique. Or, cet effet n'est pour l'instant pas confirmé.

- Sur les paramètres lipidiques, le

tamoxifène ne reproduit pas un profil œstrogénique : certes le taux de cholestérol total diminue le plus souvent [26], mais le HDL-cholestérol diminue, se maintient ou augmente selon les études tandis que les triglycérides augmentent ; il ne s'agit donc pas d'un profil « protecteur » [25].

- Enfin, le risque thromboembolique est augmenté chez les patientes recevant du tamoxifène par rapport à celles sans hormonothérapie adjuvante [25, 27]. A l'origine de ces thromboses veineuses et artérielles sont impliquées des modifications des facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité.

Outre ces effets sur les paramètres lipidiques et de la coagulation, le tamoxifène peut induire des effets carcinogènes sur l'endomètre et probablement sur le foie.

- Sur l'endomètre, un traitement prolongé par le tamoxifène mérite une attention spéciale car le tamoxifène a clairement un effet œstrogénique au niveau utérin. Une hyperplasie de l'endomètre est fréquemment observée et le risque de cancer de l'endomètre est augmenté 5 fois [28, 29]. Le pronostic souvent bon du cancer endométrial rend peut-être ce risque acceptable chez des femmes traitées pour cancer du sein et dûment surveillées dans la mesure où le tamoxifène a fait la preuve de son efficacité face au risque de récurrence ; il ne l'est plus chez des femmes saines dans le cadre d'un essai de prévention. Dans tous les cas, une surveillance par hystérocopie s'impose chez les femmes traitées par tamoxifène, tandis qu'un traitement progestatif séquentiel devrait offrir une garantie contre l'hyperplasie endométriale.

- Les effets du tamoxifène au niveau du foie restent parmi les plus problématiques. Il est responsable de tumeurs hépatiques chez le rat dans 11 % à 71 % des cas selon les doses [30]. Récemment, la mise en évidence de liaisons covalentes entre le tamoxifène et l'ADN au niveau hépatique, non observées au niveau de l'utérus ou du rein, semble bien indiquer qu'il existe un rôle carcinogène potentiel du tamoxifène au

niveau hépatique [31]. Chez la femme, les périodes de traitement par le tamoxifène ont rarement atteint cinq ans dans les premières études, et il a été exceptionnellement déterminé si les atteintes hépatiques étaient primitives (effet du tamoxifène), ou secondaires (métastases du cancer du sein). Les observations cliniques les plus récentes de malades traitées plus de cinq ans mettent en évidence un risque cancérogène du tamoxifène au niveau du foie. Elles montrent aussi une augmentation de l'incidence d'autres cancers, en particulier des carcinomes digestifs (pancréas, intestin) chez des femmes traitées pendant plus de cinq ans par de fortes doses de tamoxifène [32]. Récemment encore, le *Committee on Safety of Medicines* a rapporté en Angleterre plusieurs cas de défaillance hépatique fatale, d'hépatite, et diverses complications hépato-biliaires [33]. Des cas identiques ont été rapportés par la *Food and Drug Administration*. C'est devant ces constatations que le *Medical Research Council* en Angleterre a émis les plus sérieuses réserves et souhaité ne pas participer à l'essai préventif.

Il apparaît donc que des effets secondaires, peut-être acceptables chez des femmes atteintes de cancer du sein et chez lesquelles se joue un problème de survie, méritent d'être mûrement analysés et pesés lorsqu'il s'agit de soumettre des femmes non malades pendant plusieurs années à une telle thérapie, d'autant que l'ensemble des effets à long terme n'a pas été totalement évalué.

En pratique, la situation se présente différemment chez les femmes pré- et post-ménopausées :

- *Avant la ménopause*, tout indique que le traitement par le tamoxifène introduit des perturbations de la fonction ovarienne : (1) on observe une hyperstimulation ovarienne, avec kystes de l'ovaire, perturbation des cycles et augmentation de la production des œstrogènes ; outre qu'il n'est pas souhaitable d'interférer ainsi avec la fonction ovarienne normale en la contrariant, cela va à l'encontre d'un principe, jamais démenti, que les œstrogènes favori-

sent la promotion d'un cancer du sein latent ; (2) il a été montré que l'effet optimum du tamoxifène ne pouvait être obtenu que si la quantité d'œstrogènes endogènes était peu importante ; ce n'est plus le cas ici ; (3) ces deux arguments représentent autant de préjudice potentiel pour les sujets qui pourraient entrer dans l'essai. Ce n'est pas ce que l'on attend d'un essai qui se veut préventif. Il nous semble qu'en aucun cas des femmes non ménopausées ne devraient être incluses dans un tel essai.

- *Après la ménopause*, la situation est plus simple et le tamoxifène ne risque plus de stimuler l'ovaire et d'entraîner une hypersécrétion œstrogénique. Toutefois, étant donné la durée d'évolution du cancer sur dix à quinze ans avant son expression, et son âge habituel de survenue, précisément post-ménopausique, il faut savoir que l'on risque d'intervenir un peu tard, et d'exercer surtout une « tumorosuppression », c'est-à-dire de freiner un cancer non exprimé mais déjà existant, plutôt qu'une véritable « prévention ».

Il restera à évaluer, chez les femmes choisies au hasard dans ce programme de prévention par le tamoxifène, les risques encourus en ce qui concerne le métabolisme lipidique, les facteurs de la coagulation, le cancer de l'endomètre, la fonction hépatique et le cancer du foie, et à vérifier un éventuel effet protecteur cardiovasculaire et osseux qu'on nous a fait miroiter sur des bases encore un peu minces.

Existe-t-il une autre perspective ?

Une autre solution a été proposée plus récemment [34] et devrait permettre d'administrer un traitement antiœstrogénique sans les défauts reprochés au tamoxifène *per os* : il s'agit d'utiliser le métabolite actif du tamoxifène, le 4-OH tamoxifène, qui a 100 fois plus d'affinité pour le récepteur de l'œstradiol que le tamoxifène lui-même, en administration locale percutanée sur l'organe cible, le sein. Cette administration

locale permet d'éviter le métabolisme et les effets secondaires hépatiques, d'utiliser des doses 300 fois moindres, de réduire au maximum les effets systémiques, et d'obtenir enfin un rapport effet local/effet systémique optimal [35].

Cette nouvelle forme thérapeutique est en cours d'évaluation. Sans effet hypothalamique notable, étant donné les doses limitées requises, elle aurait le mérite de pouvoir être administrée chez les femmes jeunes, c'est-à-dire probablement avant la période de risque d'initiation du cancer.

Le tamoxifène ne nous apparaît donc pas être la prévention de choix du cancer du sein. Non seulement il induit un ensemble d'effets secondaires déjà connus et difficilement acceptables chez des femmes non malades, mais aussi il n'est pas concevable de le donner à des femmes non ménopausées. Or, toute stratégie de prévention hormonale du cancer du sein doit tenir compte des données de l'épidémiologie de ce cancer. Comme nous l'avons rappelé, la période située entre les premières règles et la première grossesse menée à terme est la période de prolifération maximale du sein et de la plus grande sensibilité à d'éventuelles agressions carcinogènes ; elle devrait donc constituer la période de choix pour la mise en place d'une prévention hormonale.

Devant ce problème de santé publique que représente le cancer du sein, il nous paraît important de prendre parti dans cette discussion, tant les effets humains et économiques sont importants ■

P. Touraine

Chef de clinique-assistant à l'hôpital Necker.

F. Kuttent

Professeur des universités, praticien hospitalier à l'hôpital Necker.

P. Mauvais-Jarvis

Professeur à l'université René-Descartes, chef du service d'endocrinologie et médecine de la reproduction de l'hôpital Necker. Département d'endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital Necker, 149, rue de Sévres, 75743 Paris Cedex 15, France.

RÉFÉRENCES

1. Marshall E. The politics of breast cancer. *Science* 1993; 259 : 616-21.
2. Nyström I., Rutqvist I.E., Wall S., Lindgren A., Lindqvist M., Ryden S., Andersson I., Bjurström N., Fagerberg G., Frisell J., Tabar L., Larsson I.G. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341 : 973-8.
3. Bailar JC, Smith AM. Progress against cancer? *N Engl J Med* 1986; 314 : 1226-32.
4. Love SM. Breast cancer: what the department of defense should do with its \$210 million. *JAMA* 1993; 269 : 2417.
5. Mac Mahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50 : 21-36.
6. Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979; 1 : 74-109.
7. Kelsey JL, Gammon MD. The epidemiology of breast cancer. *CA* 1991; 41 : 146-65.
8. Laplanche A, Benhamou E. Estimation de l'incidence des cancers en France. *Bull Cancer (Paris)* 1991; 78 : 405-14.
9. Sasco AJ, Fontanière B, Charbaut-Lagarde MO, Klibsch U, Hamandjian P, Cornu-Lugrun AE, Schnebelen JP, Scortino V, Fabry J. A systematic survey of breast cancer incidence in the Département du Rhône, France. *Eur J Cancer* 1991; 27 : 1696-701.
10. Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis: epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65 : 559-69.
11. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250 : 1684-9.
12. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr., Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, Friend SH. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250 : 1233-8.
13. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259 : 633-8.
14. Mauvais-Jarvis P, Kuttenm F. Benign breast disease. Current therapy in endocrinology and metabolism, 5th ed. Bardin, 1993 (sous presse).
15. Jordan VC, Murphy CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocrinol Rev* 1990; 11 : 578-601.
16. Malet C, Gompel A, Spritzer P, Bricout N, Yaneva H, Mowszowicz I, Kuttenm F, Mauvais-Jarvis P. Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture. *Cancer Res* 1988; 48 : 7193-9.
17. Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE, Farrington GM, Cosgrove D, Davey JB, Dowsett M., McKinna JA, Nash AG, Simmett HD, Tillyer CR, Treleaven JG. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of Tamoxifen for prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 60 : 126-31.
18. Paterson AHG, Geggie PHS. Can tamoxifen prevent breast cancer? *Can Med Assoc J* 1993; 148 : 141-4.
19. Williams GM, Iatropoulos MJ, Hard GC. Long-term prophylactic use of tamoxifen: is it safe? *Eur J Cancer Prevention* 1992; 1 : 386-7.
20. Sasco AJ. Tamoxifen: a carcinogen as a preventive agent. *Cancer J* 1991; 4 : 217-8.
21. Fugh-Belman A, Epstein S. Should healthy women take tamoxifen? *N Engl J Med* 1992; 327 : 1596-7.
22. Touraine P, Mauvais-Jarvis P. Prévention hormonale du cancer du sein: sommes-nous dans la bonne direction? *Lettre du Gynécologue* 1992; 176 : 3-6.
23. Davidson NE. Tamoxifen — Panacea or Pandora's box? *N Engl J Med* 1992; 326 : 885-6.
24. Ravdin PE, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC. Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer Res* 1988; 48 : 1026-9.
25. Fugh-Berman A, Epstein S. Tamoxifen: disease prevention or disease substitution? *Lancet* 1992; 340 : 1143-5.
26. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, Surawicz TS, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82 : 1327-32.
27. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9 : 286-94.
28. Fornander T, Rutqvist I.E., Cedermark B, Mattsson A, Skoog L., Theve T, Askergren J, Glas U, Silfversward C, Somell A, Wilking N, Hjalmar MI. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1 : 117-9.
29. Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988; 2 : 63.
30. Nayfield SF, Karp JE, Ford IG, Dorr F, Krarner BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83 : 1450-9.
31. Han X, Liehr JG. Induction of covalent DNA adducts in rodents by tamoxifen. *Cancer Res* 1992; 52 : 1360-3.
32. Rutqvist I.E. Communication au congrès « Cofactor interactions and cancer prevention ». Nice, 1993.
33. Ching CK, Smith PG, Long RG. Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992; 339 : 940.
34. Mauvais-Jarvis P. La prévention hormonale du cancer du sein. In : Mauvais-Jarvis P, Gompel A, eds. *Hormones et sein : en amont du cancer*. Paris: Flammarion, 1989 : 113-48.
35. Mauvais-Jarvis P, Baudot N, Castaigne D, Banzet P, Kuttenm F. Trans-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast. *Cancer Res* 1986; 46 : 1521-5.

Summary

Hormonal prevention of the breast cancer. Are we heading in the right direction ?

A great deal of progress has been made in the last twenty years in understanding the hormone-dependence of cancer of the breast and the mechanism of action of estrogens and antiestrogens at the level of normal and cancerous mammary cells. The effect of estrogens in promoting mammary epithelial cell proliferation, the antiestrogenic effect of tamoxifen (TAM) on the breast, whilst maintaining a substantial estrogenic effect on the bone and some lipid parameters, and the characterization of populations at risk are the determining elements on which two studies recently set up in Great Britain and the United States were based. The aim of these studies is to determine the long-term effects of TAM in the prevention of cancer of the breast. The choice of population in both cases focused on women presenting known risk factors. We discuss in this review the hormonal basis for a breast cancer prevention and its different possibilities. We point out the different aspects which lead us to conclude that the current fad for multicentric use of tamoxifen throughout the world within the scope of primary prevention of cancer of the breast is not only unjustified but may be also dangerous. However, such a discussion is very important when one considers that cancer of the breast is the most frequent form of cancer in women (affecting one woman in 8) and that overall mortality from this type of cancer has not changed in the last thirty years.

TIRÉS A PART

P. Touraine.