

AVIS N°2

A propos de la prévention du cancer du sein par la tamoxifène

L'avis de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Rev.fr.Gynécol Obstét, 1994, 89, 11, 578-579

Un essai de prévention primaire du cancer du sein par le tamoxifène a été proposé à la communauté médicale française. La Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire estime devoir définir sa position sur cet important problème.

Le tamoxifène est un excellent agent thérapeutique du cancer du sein. Son efficacité est démontrée dans certaines indications bien précises. Dans celles-ci, le bénéfice est infiniment plus important que le risque thérapeutique. Il faut rappeler que son utilisation doit rester strictement dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

C'est son utilisation comme moyen de prévention qui doit être discutée.

Le protocole proposé en Grande-Bretagne et en France devrait s'adresser à des femmes âgées de 35 à 65 ans dites « à haut risque de cancer du sein » (voir encadré). Il pose des problèmes médicaux de santé publique voire économiques.

La prévention primaire est une mesure qui doit réduire l'incidence d'une maladie. En raison de son application à des sujets sains, le nombre de complications induites par son application doit être extrêmement faible.

Les bases de l'utilisation du tamoxifène comme agent de prévention reposent sur les résultats d'essais de traitement du cancer du sein. Dans ces études, il apparaît que ce traitement réduit de 34% à 10 ans le risque de cancer du sein controlatérale dans le groupe traité, lorsqu'on le compare à un groupe témoin (Peto et coll.). Ceci a conduit quelques équipes à proposer ce même médicament comme agent préventif du cancer du sein.

Cependant, le gain potentiel n'est que de 30%, ce qui veut dire qu'un nombre important de sujets qui prendront le tamoxifène développeront malgré cela un cancer du sein. D'autres équipes font une lecture différente de ces travaux et mettent en garde contre un usage préventif du tamoxifène (T. Busch et coll.).

Les critiques formulées contre son utilisation reposent aussi sur des arguments biologiques. En effet, le tamoxifène n'est pas un agent cyto-toxique. Il n'est probablement efficace que pendant sa prise. Après l'interruption du traitement, il est à craindre que le risque de développer un cancer du sein rejoigne, avec le temps, celui de la population non traitée. D'autre part, ce traitement sélectionne, au sein des tumeurs, des clones hormonorésistants. De ce fait, les cancers susceptibles d'apparaître malgré son utilisation pourraient être d'une gravité supérieure. Des travaux chez l'animal montrent l'apparition de lésions du DNA (adducts) sous l'effet du tamoxifène.

Sur le plan clinique, de nombreuses complications ont été signalées. Acceptables dans le traitement d'une maladie grave comme le cancer du sein, elles semblent incompatibles avec l'administration d'un produit à des sujets sains.

Le risque de cancer de l'endomètre varie de 0,4 à 1,7% des patientes traitées, chiffres supérieurs à ceux observés chez les sujets atteints de cancer du sein n'ayant pas pris de tamoxifène. Des incertitudes persistent quant à la possibilité d'induction de cancers hépatiques. Des thromboses artérielles et veineuses ont été décrites chez 1,5% des patientes de l'essai du NSABP. La toxicité oculaire, pas toujours réversible, a été bien documentée dans une étude prospective de Pavlidis.

En dehors de ces accidents, le tamoxifène entraîne des troubles parfois gênants.

L'étude randomisée de Love et coll. montre que 25% des femmes ménopausées ont présenté des symptômes anormaux. Chez la femme encore réglée, le tamoxifène agit comme un inducteur de l'ovulation responsable de fortes élévations du taux de l'estradiol,

de kystes fonctionnels de l'ovaire et de ménométrorragies. Ces troubles peuvent être à l'origine d'abandons du traitement, d'inquiétudes pour les patientes et leurs médecins et donc d'examens complémentaires répétés, sources de complications et de coûts excessifs.

Les effets bénéfiques du tamoxifène chez la femme ménopausée, réduisant l'ostéopénie post-ménopausique et améliorant les lipides sanguins, restent controversés. Aucune étude n'a démontré que ce médicament pouvait réduire le risque de tassements vertébraux et de fracture du col du fémur alors que cela est acquis pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

La Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire souhaite voir se développer des méthodes de prévention primaire du cancer du sein. Il lui apparaît cependant que le tamoxifène n'est pas le moyen le plus approprié à ce but. En effet, face aux incertitudes sur ses bénéfices potentiels, ses risques actuellement démontrés rendent son utilisation, chez des femmes indemnes de cancer du sein, injustifiée. Il serait possible d'envisager de l'utiliser chez les femmes ménopausées porteuses d'anomalies mammaires avérées (hyperplasies atypiques, néoplasies lobulaires in situ par exemple).

En conséquence, le conseil d'administration de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, réuni à Paris le quinze décembre mille neuf cent quatre-vingt-treize et à Lille le dix-huit mars mille neuf cent quatre-vingt-quatorze donne un avis défavorable à la mise en place de l'essai de prévention du cancer du sein par le tamoxifène proposé actuellement à la communauté médicale française.

Essai de prévention par le tamoxifène

Essai randomisé en double aveugle portant sur 5 000 femmes âgées de 35 à 65 ans par le tamoxifène à la dose de 20mg par jour ou de placebo pendant cinq ans. Une visite tous les six mois, une mammographie initiale pour exclure le cancer du sein et des prélèvements sanguins seront effectués à l'entrée dans l'étude, à un an puis à cinq pour doser le cholestérol.

Critères d'inclusion

Âge de 45-65 ans avec l'un des facteurs suivants :

1. Antécédent de cancer du sein chez un apparenté du premier degré atteint avant l'âge de 40 ans.
2. Antécédent de cancer du sein chez un apparenté du premier degré ayant eu un cancer du sein bilatéral.
3. Deux antécédents de cancer du sein chez des apparentés du premier ou du second degré.
4. Association de nulliparité et d'un antécédent de cancer du sein chez un apparenté du premier degré survenu à n'importe quel âge.
5. Biopsie avec un carcinome lobulaire in situ ou une hyperplasie atypique.
6. Nulliparité et mammographie classée DY ou P2 selon Wolffe.
7. Maladie proliférative constatée sur une biopsie associée à un antécédent de cancer du sein chez un apparenté du premier degré survenu à n'importe quel âge.

Âge 35-44 ans avec l'une des situations suivantes :

1. Antécédent de cancer du sein chez un apparenté du premier degré atteint d'un cancer bilatéral avant l'âge de 40 ans.
2. Antécédent de deux cancers du sein chez des apparentés du premier degré ayant eu leur cancer du sein avant l'âge de 50 ans.
3. Carcinome lobulaire in situ.

Critères d'exclusion

1. Grossesse ou à risque de grossesse.
2. Antécédent personnel de cancer.
3. Espérance de vie inférieure à 10 ans.
4. Traitement par anticoagulants.