



HAL
open science

Progestatifs et sein : amis ou ennemis ?

Anne Gompel, Marc Chaouat, Danielle Hugol, Anne Lavour, Patricia Forgez

► **To cite this version:**

Anne Gompel, Marc Chaouat, Danielle Hugol, Anne Lavour, Patricia Forgez. Progestatifs et sein : amis ou ennemis?. 26èmes Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Nov 2004, Nancy, France. pp.130-139. hal-03573656

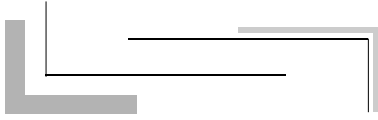
HAL Id: hal-03573656

<https://hal.science/hal-03573656>

Submitted on 14 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Progestatifs et sein : amis ou ennemis ?

Progestins and the breast : " friend or enemy"

Mots clés : Cancer du sein, Prolifération, Apoptose, Isoformes du récepteur de la progestérone.

Keywords : Breast cancer, Proliferation, Apoptosis, Progesterone receptor isoforms.

A. Gompel ^(1, 2), M. Chaouat ⁽³⁾, D. Hugol ⁽⁴⁾, A. Lavour ⁽¹⁾, P. Forgez ⁽²⁾

Un des sujets les plus controversés et difficiles de la littérature scientifique est bien l'action des progestatifs sur les cellules mammaires. Les conséquences cliniques tirées de la lecture que l'on en fait en sont particulièrement importantes comme en témoignent les polémiques récentes concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause. C'est un domaine où la passion et les professions de foi remplacent souvent les données d'ordre scientifique.

Comment expliquer cet état de fait ? Nous nous proposons de tenter de répondre à cette question et d'énoncer l'analyse des résultats disponibles sur l'action de la progestérone et des progestatifs sur le tissu mammaire.

Il n'existe pas de modèles animaux

La première remarque est que, contrairement à d'autres tissus humains, la glande mammaire ne dispose pas de modèle animal transposable à l'espèce humaine. La glande mammaire humaine est effectivement la seule à être permanente avec celles des primates. Cependant, il existe des différences physiologiques entre femmes et guenons ; en effet, l'analyse histologique de la glande mammaire de la guenon est différente de l'aspect humain : elle est très riche en structures épithéliales apparaissant comme un sein que l'on qualifierait d'hyperplasie épithéliale pour une femme. Il semblerait que ce soit la glande mammaire de l'élé-

1. Service de gynécologie, Hôtel-Dieu, Paris.

2. INSERM U 482, hôpital Saint-Antoine, rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris.

3. Service de chirurgie plastique, hôpital Rothschild, bd Picpus, 75012, Paris.

4. Service d'anatomo-pathologie, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004, Paris.

phante dont la physiologie serait transposable à celle de la femme ; peu d'équipes ont cependant bénéficié des supports pour s'y intéresser ! Par conséquent, les résultats extrapolés de l'animal doivent être interprétés avec une bonne connaissance de la situation mammaire de l'animal. Par exemple, les données récentes et plus anciennes provenant de la souris nous paraissent extrêmement contestables si on veut les transposer à la femme. Outre le fait que cette espèce ne comporte pas de phase lutéale et que, par conséquent, la progestérone n'intervient que pendant la grossesse, de grosses différences de régulation hormonale existent. Des travaux expérimentaux chez la souris, évoquant une action paracrine entre stroma (comportant des récepteurs de l'estradiol (ER) et de la progestérone (PR) et cellules épithéliales, ont nourri une expérimentation de cancérogenèse [1]. Cependant, le stroma humain est dépourvu de ER et de PR. De plus, les données issues de souris transgéniques ou invalidées en isoformes du récepteur de la progestérone, PRA et PRB, ont été extrapolées à la physiologie humaine alors que la concentration dans les deux types d'isoformes est différente entre ces deux espèces (3/1 chez la souris, 1/1 chez la femme). Le rôle de la prolactine est également à l'évidence très différent entre ces deux espèces, beaucoup plus importante pour les espèces animales que pour la femme.

De nombreuses inconnues dans la physiologie et la pharmacologie mammaire

La glande mammaire est aussi extrêmement difficile d'accès sans méthode invasive ce qui rend impossible des études longitudinales chez une même patiente. Or ce qui caractérise le tissu mammaire en termes histologique est sa grande **hétérogénéité**, son taux de réplication peu actif, une prédominance du tissu adipeux et du tissu conjonctif par rapport aux structures épithéliales qui sont minoritaires, mais dont émergent les cancers. Cette organisation tissulaire rend compte de variabilité individuelle majeure dans l'action des hormones : celle-ci est sans doute conditionnée par la concentration locale de stéroïdes délivrée aux cellules mammaires dépendant de leur lipophilie, du coefficient de diffusion à travers le conjonctif, de l'abondance de structures vasculaires locales. Ainsi dans les études où les conditions expérimentales ont permis de mesurer la concentration locale d'E2 et de P, dans des conditions où celles-ci sont élevées, la mesure de la prolifération épithéliale après application de Pest basse [2, 3]. L'action locale des stéroïdes va aussi dépendre de la métabolisation locale en dérivés réduits variables et dont l'action sur la prolifération (entre autre) peut considérablement varier. Ainsi les dérivés 5 α réduits seraient prolifératifs alors que ceux 3 α hydroxylés auraient un effet inverse. De plus Wiebe et al. ont montré que ces dérivés 5 α étaient produits de manière plus abondante dans le tissu mammaire cancéreux que dans le tissu péri-tumoral [4]. Nous avons étudié le métabolisme de P dans les cellules mammaires humaines normales en culture et observé que la 5 α DHP était formée préférentiellement en l'absence de traitement progestatif et qu'après traitement par progestatifs, le métabolisme initial se faisait vers une 20 α hydroxylation puis vers les dérivés en 3 α et 3 β . Ce qui suggère que, en phase lutéale dans les cellules normales, aucun effet prolifératif lié aux dérivés 5 α réduits n'est observé.

D'autres facteurs vont aussi pouvoir moduler la métabolisation des stéroïdes dans le tissu mammaire et leur action via leurs récepteurs spécifiques. En effet, il existe une production

locale d'estradiol via l'aromatase ; l'estradiol (E2) peut être libéré du plasma par l'estrone (E1) sulfatase et l'estrone converti en E2 par la 17 β stéroïde déshydrogénase. Cette activité enzymatique est également différente entre tissu normal où elle prédomine dans le sens E2 donne E1 et le tissu cancéreux où la réaction inverse prime. De plus, un des éléments variables de la concentration locale des stéroïdes et de leurs métabolites peut être lié au polymorphisme des gènes impliqués. Il existe effectivement différents polymorphismes à la fois des enzymes impliqués dans le métabolisme de E2, de la 5 α réductase et des polymorphismes de ER, PR, du récepteur des androgènes avec lesquels sont liés le risque de cancer du sein [5, 6]. Ces facteurs restent trop peu étudiés dans l'évaluation du risque lié aux THS de ménopause.

Cancer du sein : un cancer multifactoriel

Le cancer du sein est un cancer multifactoriel dont la genèse est lente, s'étalant sur au moins 20 à 25 ans. On considère qu'il faut plusieurs mutations pour donner naissance au cancer. Les événements qui président à son apparition (initiateurs) et à son évolution (promoteurs) sont donc non seulement multiples, mais difficiles à évaluer car sans doute l'histoire d'une tranche longue de vie sinon de toute une vie. Des données récentes soulignent, par exemple, le rôle de l'exposition in utero aux estrogènes dans l'initiation du cancer [?]. Il existe aussi des arguments pour attribuer la genèse du cancer à des mutations survenant dans les cellules souches qui pourraient donner naissance aux cancers non hormonodépendants ou hormonodépendants d'emblée [7].

Bien sûr les études épidémiologiques ajustent sur les facteurs connus. Mais des facteurs ignorés sont régulièrement individualisés. Un exemple : un essai récent montre que la prise régulière d'aspirine protège du cancer du sein [8]. Un autre facteur confondant, récemment individualisé, est l'insulinorésistance. Il semble que ce soit beaucoup plus la résistance à l'insuline que l'indice de masse corporelle (IMC) en tant que tel qui soit un facteur d'aggravation du risque de cancer du sein [9]. Si quelques études récentes ont ajusté sur ce paramètre, l'ajustement habituel est fait sur l'IMC.

Un chapitre sans doute très important est le rôle de l'environnement et de l'alimentation dans la genèse et la promotion du cancer du sein. Quel est le rôle de la prise prolongée de xéno- ou de phytoestrogènes générés par l'environnement et l'alimentation ? Quand on sait que ce type d'estrogènes est stocké dans le tissu adipeux pendant 40 ou 50 ans... Qu'en est-il des dérivés de la dioxine capables d'activer ER ?

Progestatifs et tissu mammaire

Données de l'épidémiologie :

a-t-on prouvé que les THS combinés étaient délétères ?

Les études récemment publiées concernant le THS sont toutes concordantes en montrant une augmentation modérée du risque de cancer du sein. L'amplitude du risque relatif varie de 1,26 (dans la WHI) à 3 selon la méthode des études (randomisées, d'observation ou cas-contrôles) [10-15]. Elles ont toutes porté sur des femmes ayant un utérus à la différence des

études récentes avec les estrogènes seuls. En particulier le bras estrogènes de la WHI montrerait un risque de cancer du sein non augmenté [13]. Il est cependant difficile de retenir cette conclusion à partir d'une étude qui, de l'aveu même de ces auteurs, n'a pas la puissance pour voir une augmentation du risque (nombre de patientes inclus et durée d'observation insuffisantes : 6,8 ans au lieu de 12 nécessaires). Il faut aussi souligner que le nombre de sorties d'essais de plus de 50 % à 6 ans dans le groupe placebo et le groupe traité permet encore moins de conclure concernant un éventuel risque. Sans compter qu'une partie des patientes avaient pris un traitement avant l'inclusion dans l'essai (48 %) ; les durées antérieures ne sont pas précisées. D'autres problèmes méritent d'être pris en compte dans l'analyse de la population : l'incidence d'obèses est encore plus élevée dans le groupe avec estrogènes seuls (45 %) que dans le groupe estroprogestatif (33 %). Or on sait que l'obésité augmente de trois fois environ le RR de cancer du sein alors que la ménopause chirurgicale le diminue. Compte tenu de ces données, du nombre élevé de sorties d'essais et de l'absence de renseignement sur les femmes sorties d'essai (plus d'obèses dans le groupe traité que dans le groupe placebo ou l'inverse ?) il paraît difficile de conclure que "les estrogènes n'augmentent pas le risque de cancer du sein" comme dans les recommandations de l'ANAES aux femmes (en 12 points). D'autant que les publications des vingt dernières années montraient le contraire [10, 11]. Il est impossible de conclure sur le rôle des progestatifs, compte-tenu des populations traitées qui ne sont pas forcément identiques entre les estrogènes seuls et les femmes traitées par progestatifs + estrogènes ; rappelons, par exemple, que, dans la cohorte de Schairer et al., 4 % seulement des "années-femmes" recevaient un traitement combiné [11].

Y a-t-il un type de traitement majorant le risque ?

Les progestatifs appartiennent à des groupes pharmacologiques différents et, à ce titre, ont des potentialités différentes. Les études épidémiologiques proviennent soit des États-Unis utilisant les estrogènes conjugués et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit des pays nordiques utilisant l'E2 et la noréthistérone (NET). Le risque mis en évidence par la WHI se situe aux alentours de 1,3 alors que celui retrouvé dans les études des pays nordiques est plutôt de 2-3. Il n'est pas sûr cependant que le risque soit vraiment plus élevé avec l'association E2 + NET. On peut cependant signaler que la noréthistérone est un progestatif norstéroïde donc doué de propriétés progestatives, androgéniques et estrogéniques. L'association E2 + NET est capable d'élever au niveau hépatique la SHBG, excellent marqueur du rapport estrogénique/androgénique. Une valeur élevée indique une prédominance des estrogènes. Cela suggère que ces produits peuvent avoir des effets de type estrogénique au niveau du tissu mammaire, en tout cas chez certaines femmes. De plus, ces progestatifs peuvent être responsables d'une insulino-résistance. Compte tenu du rôle de l'insulino-résistance dans le cancer du sein, il est possible que cet effet puisse jouer un rôle chez certaines femmes. Le MPA est, en plus de ses propriétés progestatives, glucocorticoïde et androgénique, sans action estrogénique. Seule la progestérone est purement progestative. L'étude de cohorte française présentée à l'ANAES, en avril 2004 (*F. Clavel*), portant sur plus de 54000 femmes dont 29420 sous THS suivies plus de 5 ans pour la cohorte, mais moins de 5 ans sous THS montre une augmentation du risque avec les progestatifs de synthèse (RR : 1,4 ; IC 95 % : 1,2-1,7), mais pas d'augmentation avec la progestérone (RR : 0,9 IC 95 % : 0,7-1,2). Il est cependant nécessaire d'attendre un suivi plus long pour affirmer l'absence de risque avec l'hormone naturelle.

Biais de diagnostic ?

Il est cependant possible, compte tenu des données de la *WHI* et de la *Million Women Study* sur les délais très courts d'augmentation du cancer du sein et sur les anomalies mammographiques plus souvent observées sous THS, qu'un des effets délétères des THS soit un retard au diagnostic lié à l'augmentation de la densité mammaire. Ces données ont aussi été retrouvées en France dans la *campagne de dépistage des Bouches-du-Rhône* [16] montrant qu'il y a plus de cancers d'intervalle sous THS ; RR x 3,5 la première année et 1,7 les deux ans après ; cette étude montre cependant aussi que les cancers diagnostiqués sous THS sont plus petits et plus souvent de grade 1 que ceux sans THS. Cette observation et le fait que l'augmentation du risque liée au traitement disparaisse en cinq ans après l'arrêt du THS suggèrent fortement que celui-ci exerce un effet de croissance sur de petits cancers (ou lésions précancéreuses) en accélérant le diagnostic.

Avant la ménopause, le risque est-il différent ?

Dans une étude française chez la femme non ménopausée à risque de cancer du sein, la prise de progestatifs norstéroïdes diminue le risque de cancer du sein ; cela dans un environnement donc pauvre en estrogènes [17].

De plus les mastodynies et mastopathies bénignes sont améliorées par les traitements progestatifs antigonadotropes [19] et tout particulièrement par les norstéroïdes (Orgametril®).

Il semble que l'on peut déduire de ces données que le THS combiné comportant des progestatifs de synthèse pourrait au maximum augmenter l'incidence de cancers hormonodépendants par un effet promoteur sur des cellules déjà modifiées.

A-t-on des arguments provenant d'études biologiques en faveur de cette hypothèse ?

Effets des progestatifs sur les cellules mammaires

La fonction physiologique principale de la progestérone au niveau de la glande mammaire est de préparer la lactation en synergie avec l'estradiol et la prolactine. La grossesse est une période d'inflation estrogénique, progestative et prolactinique. L'association de ces trois hormones va aboutir à une différenciation maximale de la fraction épithéliale. Ce serait l'explication de l'effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein de la première grossesse menée à terme précoce. Un état de différenciation terminale, induit par l'imprégnation conjointe et prolongée de E2, Pet prolactine protège de modifications éventuelles du génome comme l'ont montré les études sur les tumeurs induites par les carcinogènes chimiques chez le rat. L'administration de E2 + P avant le carcinogène protège en permettant une différenciation des cellules mammaires. Cela rejoint l'observation de l'effet protecteur de la première grossesse menée à terme précoce dans l'espèce humaine. Les travaux de Russo et al. [19] vont aussi dans ce sens : une analyse histologique de la différenciation lobulaire a conduit ces auteurs à décrire quatre états de différenciation lobulaire, le moins différencié étant majoritaire chez les nullipares et les plus différenciés observés au moment de la lactation. L'hypothèse est que les femmes qui ont un cancer du sein n'ont pas subi l'action différenciatrice de la grossesse, les auteurs rapportant une prédominance de lobules peu différenciés même après une grossesse chez ces femmes, contrairement aux femmes "normales" dont la différenciation mammaire évolue.

Il est en effet essentiel pour interpréter les travaux concernant l'action de la progestérone de se rappeler que sa fonction est de préparer la glande mammaire à la lactation. Celle-ci survient après une période de croissance épithéliale puis de différenciation. Après la lactation, une apoptose intense survient contribuant à l'involution fibroadipeuse du sein. Il est donc essentiel que P ne s'oppose pas à l'action proliférative de E2 qui est considérée comme survenant au premier trimestre de la grossesse, les phénomènes de différenciation prenant place ensuite. Le rôle de P est aussi de s'opposer à l'action sécrétoire de la prolactine avant l'accouchement. Les mécanismes de cet effet inhibiteur ont été démontrés (répression de l'expression de la caséine, par exemple). En même temps, P sensibilise l'action de la prolactine par l'induction de facteurs cellulaires nécessaires à son action, par exemple *stats* 3 et 5 avec une séquence successive en fin de grossesse et après l'accouchement.

L'action de P pendant le cycle menstruel est moins claire. Différentes études rapportent un pic de prolifération en milieu de phase lutéale, interprété comme en rapport avec une action proliférative de P ou l'impossibilité de P de s'opposer à une action proliférative de E2. Ce pic de prolifération est suivi d'un pic d'apoptose en fin de cycle menstruel. Cependant le nombre de femmes qui ont une prolifération significative dans le tissu épithélial est faible et les résultats très dispersés. Les réponses varient en particulier avec l'âge, le statut préménopausique.

Mécanismes d'action sur le cycle cellulaire et l'apoptose

Les effets prolifératifs des estrogènes sont démontrés depuis de nombreuses années bien que restant d'une amplitude limitée. De plus, il existe une synergie entre E2 et P pour contrôler la différenciation cellulaire.

L'interaction de E2 et de P avec un certain nombre de protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose est assez bien étudiée. La plupart des études ont été conduites sur des lignées de cancer du sein qui ne rendent pas compte de la physiologie ni même de la cancérogenèse car il s'agit de clones tumoraux aux propriétés sélectionnées par la culture. Ces modèles ont cependant été très utiles pour étudier les mécanismes de contrôle des gènes impliqués dans la prolifération et l'apoptose, et dépendants des hormones sexuelles. Nous avons conduit un certain nombre de travaux sur un modèle de culture de cellules épithéliales mammaires humaines normales qui ont l'intérêt d'être plus proches de la physiologie, mais ne permettent pas de faire d'étude des événements paracrines liés à la présence du tissu conjonctif et des vaisseaux.

Dans ces différents modèles, il apparaît que les progestatifs sont capables d'interagir avec différents stades du cycle cellulaires et d'être antiprolifératifs et antagonistes des estrogènes dans la plupart des conditions. Alors que E2 induit la transcription de facteurs d'entrée en cycle (comme *c-myc*, *c-jun*, *c-fos*) et des cyclines impliquées dans la progression du cycle cellulaire, les progestatifs induisent des protéines susceptibles d'arrêter la progression du cycle, des inhibiteurs de cycline-kinases, la p21 et la p27 [20-23]. E2 et P ont aussi un effet antagoniste sur le produit du gène du rétinoblastome qui intervient dans la progression de la phase S du cycle cellulaire (*figure 1*). En ce qui concerne la régulation de l'apoptose, nous avons pu montrer que E2 et un progestatif de synthèse pregnane pur (Org 2058) étaient antagonistes vis-à-vis de l'apoptose dans des cultures de cellules mammaires humaines normales

et dans des lignées de cancer du sein. Différentes protéines impliquées dans la cascade de l'apoptose sont des cibles des stéroïdes : bcl-2, protéine clé car antiapoptotique, est induite par E2 et réprimée par différents progestatifs. De même les stéroïdes ont une action inverse sur la p53 dont on connaît l'importance dans le contrôle de la synthèse d'ADN et la caspase 3 qui est impliquée dans les étapes ultimes de l'apoptose [24, 25].

Les données in vitro suggèrent que l'action antiestrogène des progestatifs dépend de leur affinité pour les différents récepteurs des hormones stéroïdes : AR et PR rendent compte d'activité anti-proliférative et proapoptotique, ER d'activités inverses. De plus, les glucocorticoïdes ont une action antiapoptotique au moins in vitro dans les cellules mammaires (données personnelles). Ainsi, nous avons observé que, in vitro dans des cultures de cellules mammaires normales, l'acétate de médroxyprogestérone est moins proapoptotique qu'un progestatif pregnane pur.

Variations de la réponse aux progestatifs dans des cellules pathologiques

Les cancers du sein hormonodépendants sont de meilleur pronostic que les tumeurs non hormonodépendantes. La transfection de ER α dans des cellules ER- en culture permet de rétablir un phénotype plus favorable et de freiner la croissance cellulaire [26].

Un certain nombre de facteurs intracellulaires sont cependant susceptibles de modifier l'action des progestatifs. Nous citerons quelques exemples qui permettent de suggérer que si l'action physiologique des Pest d'être antiprolifératifs et proapoptotiques, l'état biologique de la cellule peut modifier cette réponse.

Dans des conditions d'expression exagérée de la cycline D1 (comme cela a été rapporté dans certaines hyperplasies et cancers), les cellules de lignées de cancer du sein deviennent résistantes à l'action antiproliférative [27, 28] de la progestérone.

Un récepteur à protéine G, récemment individualisé dans des lignées de cellules de cancer

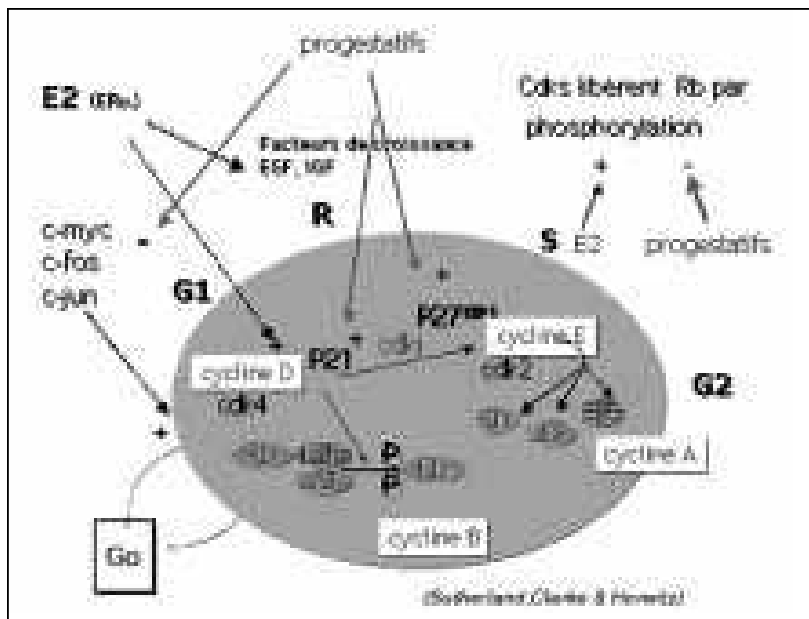


Figure 1. Action des estrogènes et des progestatifs sur les protéines impliquées dans le cycle cellulaire. L'entrée en cycle se fait par l'activation de c-myc, c-fos, c-jun. La progression dans les phases du cycle se fait par des facteurs de croissance (point de restriction R) et les cyclines. Les cyclines et le rétinoblastome sont activées par phosphorylation par des kinases (cdk) ; il existe des inhibiteurs de cycline kinases : p21 et p27 (cdki). E2 stimule toutes les cyclines, les progestatifs répriment les cyclines via p21 et p27 responsables de l'arrêt du cycle cellulaire.

du sein T47-D et MCF-7, la GPR30, permettrait de contrôler l'action antiproliférative des progestatifs. Cette protéine est un gène cible des progestatifs et est aussi capable de moduler l'action de E2 sur la cascade des MAP-kinases : en présence de concentrations élevées de GPR30, E2 bloque l'activation des MAP-K (impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire). En condition de concentrations basses de GPR30 (ou d'antisense), les progestatif perdent leur action antiproliférative. Rien n'est cependant connu sur l'activité de ce récepteur dans le tissu normal, les tumeurs du sein, ni sur sa régulation.

Chez des souris invalidées pour la p53, l'effet différenciant protecteur de E2 + P sur la carcinogénèse mammaire induite par le DMBA est perdu. Bien que les cellules mammaires restent hormonodépendantes, l'administration des stéroïdes au lieu de diminuer le nombre de tumeurs l'augmente. Ainsi la perte de fonction de la p53 est capable d'inverser un effet protecteur de E2 + P sur les tumeurs induites [29].

L'action des stéroïdes est médiée par des récepteurs spécifiques. Le complexe hormone-récepteur agit comme un facteur de transcription sur des gènes hormonodépendants. L'activité du complexe de transcription est modulée par des protéines appelées coactivateurs et co-répresseurs. Ces protéines ne sont pas spécifiques d'un récepteur donné, en concentration faibles et douées parfois d'action pléiotropiques. Ainsi, en fonction de l'occupation des récepteurs par différents ligands, on peut comprendre que la disponibilité des coactivateurs/co-répresseurs puisse varier et rendre compte d'amplitude différente d'activité. Là encore, les concentrations de coactivateurs sont différentes entre le tissu mammaire normal et cancéreux pouvant rendre compte de comportement différent des stéroïdes en fonction du phénotype de la cellule sur laquelle ils agissent.

Le dernier paramètre que nous discuterons est le rôle des isoformes du récepteur de la progestérone. PR comporte deux isoformes transcrits du même gène à partir d'un promoteur différent, PRA et PRB. Leur structure est commune sauf pour une partie additionnelle qui n'existe que dans la région N terminale de PRB et contient une zone d'activation de la transcription supplémentaire. Il apparaît que les isoformes régulent des gènes différents ou de manière différente les mêmes gènes. Le ratio relatif entre les deux formes est capable de moduler la prolifération [30], l'apoptose (résultats personnels), la production de V-EGF [31]. De plus, la présence en excès de PRB pourrait faire disparaître les effets antiestrogènes classiques des progestatifs (et apparaître une résistance aux antiestrogènes comme le tamoxifène et le Faslodex®) [31]. Or si le ratio 1/1 des deux formes existe dans le tissu normal il est modifié dans les cancers.

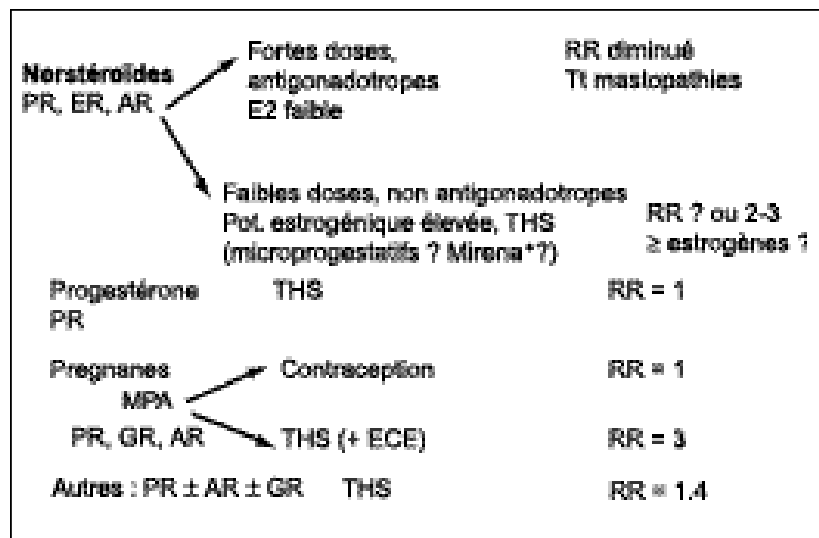


Figure 2. Données des études cliniques en termes de RR de cancer du sein et de molécules progestatives.


Cela permettait d'expliquer une action antiestrogène des progestatifs dans les cellules normales et un effet paradoxal permissif sur les estrogènes (aussi bien qu'une résistance aux antiestrogènes) dans certaines cellules à la biologie modifiée. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de ces observations.

En pratique l'information de l'épidémiologie ou des études cliniques permet de résumer l'effet des progestatifs selon la **figure 2**.

Conclusion

Nous restons convaincus du rôle antiprolifératif et différenciant de la progestérone/progestatifs dans le tissu mammaire normal.

Cependant, il est possible que l'activité antiestrogène des progestatifs soit modifiée dans certaines cellules tumorales.

L'avenir proche devrait permettre de sélectionner des patientes à risque accru de cancer du sein grâce aux cartes de polymorphismes des gènes impliqués dans la réceptivité hormonale ou de protéomiques traduisant des modifications de profils sériques qui pourraient être liés à l'existence de lésions mammaires. 

Références bibliographiques

- [1] Mueller SO, Clark JA, Myers PH, Korach KS. Mammary gland development in adult mice requires epithelial and stromal estrogen receptor α . *Endocrinol* 2002;143:2357-65.
- [2] Chang KJ, Fournier S, Lee Ti TY, de Lignières B, Linares G. Influence of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995;63:785-91.
- [3] Foidart JM, Colin C, Denoo X, Desreux J, Béliard A, Fournier S, de Lignières B. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998;69:963-9.
- [4] Wiebe JP, Muzia D, Hu J, Szwajcer D, Hill SA, Seachrist JL. The 4-Pregnane and 5 α -Pregnane progesterone metabolites formed in nontumorous and tumorous breast tissue have opposite effects on breast cell proliferation and adhesion. *Cancer Res* 2000;60:936-43.
- [5] Kristensen VN, Bressen-Dale AL. Molecular epidemiology of breast cancer: genetic variation in steroid hormone metabolism. *Mutation Res* 2000;462 323-33.
- [6] Lillie EO, Bernstein L, Ingles SA, Gauderman WJ, Rivas GE, Gagalang V, Krontiris T, Ursin G. Polymorphism in the androgen receptor and mammographic density in women taking and not taking estrogen and progestin therapy. *Cancer Res* 2004;64:1237-41.
- [7] Baik I, Becker PS, DeVito WJ et al. Stem cells and prenatal origin of breast cancer. *Cancer causes control* 2004;15:517-30.
- [8] Terry MB, Gammon MD, Zhang FF, Tawfik H, Teitelbaum SL, Britton JA, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ, Neugut AI. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk. *JAMA* 2004;291:243-340.
- [9] Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist to hip ratio and risk of breast cancer. *Nutrition Cancer* 2002;44:127-38.
- [10] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [11] Shairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.

- [12] WHI. 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.
- [13] WHI. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- [14] Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term estrogen and estrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339-44.
- [15] Million women study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- [16] Esteve J, Seradour B, Jacquemier J, Remontet L. Does a better grade of tumour occurring in women under hormone replacement therapy compensate for their lower probability of detection by screening mammography. *J MED Screen* 2002;9:70-3.
- [17] Plu-Bureau G, Le M, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994;70:270-7.
- [18] Uzan S, Denis C, Pomi V, Varin C. Double-blind trial of promegestone (R5020) and lysterol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:219-27.
- [19] Russo J, Hu YF, Silva IDCG, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech* 2001;52:204-23.
- [20] Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie J-P, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1174-80.
- [21] Vignon F, Bardon S, Chalbos D, Rochefort H. Antiestrogenic effect of R5020, a synthetic progestin in human breast cancer cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1124-30.
- [22] Musgrove EA, Swarbrick A, Lee C SL, Cornish AL, Sutherland RL. Mechanisms of cyclin-dependent kinase inactivation by progestins. *Mol Cell Biol* 1998;18:1812-25.
- [23] Groshong SD, Owen GI, Grimison B, Schauer IE, Todd MC, Langan TA et al. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27kip1. *Mol Endocrinol* 1997;11:1593-607.
- [24] Kandouz M, Lombet A, Perrot JY, Jacob D, Carvajal S, Kazem A, Rostene W, Therwath A, Gompel A. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells. *J Ster Biochem Mol Bio* 1999;69:463-71.
- [25] Kandouz M, Siromachkova M, Jacob D, Marquet C, Therwath A, Gompel A. Antagonism between estradiol & progestin on bcl-2 expression in breast cancer cells. *Int J Cancer* 1996;68:120-5.
- [26] Licznar A, Caporali S, Lucas A, Weisz A, Vignon F, Lazennec G. Identification of genes involved in growth inhibition of breast cancer cells transfected with estrogen receptor. *FEBS Letters* 2003;553:445-50.
- [27] Filardo E, Quinn J, Raymond Frackelton A, Bland K. Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis molecular. *Endocrinology* 2002;16:70-84.
- [28] Ahola T, Manninen T, Alkio N, Ylikomi TG. Protein-coupled receptor 30 is critical for a progestin-induced growth inhibition in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 2002;143:3376-84.
- [29] Medina D, Kittrell FS. P53 function is required for hormone-mediated protection of mouse mammary tumorigenesis. *Cancer Res* 2003;63:6140-3.
- [30] Mote PA, Bartow S, 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.
- [31] Wu J, Richer J, Howith KB, Hyder SM. Progestin-dependent induction of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells: preferential regulation by progesterone receptor B. *Cancer Res* 2004;64:2238-44.