

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GOMPEL A

Tibolone et glande mammaire

Journal für Menopause 1999; 6 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Schweiz)

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



TIBOLONE ET GLANDE MAMMAIRE

La tibolone ou Livial® est un dérivé de la norméthyltestostérone pourvu de propriétés progestatives, androgéniques et estrogéniques faibles. Il est métabolisé en trois métabolites principaux: l'OM38, son Δ^4 isomère, plus puissant progestatif et androgène, et les dérivés 3α et 3β hydroxylés, estrogènes faibles [1]. Ce produit est disponible dans la plupart des pays d'Europe pour le traitement substitutif de ménopause. Il a une action favorable démontrée sur la densité osseuse, les bouffées de chaleur et les autres signes fonctionnels de la carence estrogénique post ménopausique, n'a aucun effet prolifératif endométrial et un certain nombre d'effets favorables cardiovasculaires [2].

L'une des craintes principales concernant le traitement estrogénique de la ménopause est l'augmentation du risque du cancer du sein. Concernant la tibolone, il n'existe aucune étude sur le RR de cancer du sein. Compte tenu de son profil progestatif et des résultats des études pré-cliniques et de tolérance clinique, il pourrait être intéressant chez des femmes à haut risque de cancer ou ayant un antécédent de cancer du sein.

EN CE QUI CONCERNE SON RETENTISSEMENT MAMMAIRE, TROIS TYPES D'ÉTUDES EXISTENT:

Carcinogénèse

Dans le modèle de tumeur mammaire induite chez la souris par un carcinogène, le diméthyl benzantracène (DMBA), l'équipe de Kloosterboer [3] a pu montrer

que l'administration à titre thérapeutique, c'est à dire une fois que les tumeurs sont établies chez la souris, de la tibolone est aussi efficace que le Tamoxifène dans la diminution de la taille des tumeurs. De plus, dans un schéma préventif où l'administration de tibolone est donnée en même temps que le DMBA, elle prévient pratiquement le développement des tumeurs [3].

Cultures de cellules mammaires normales et cancéreuses

L'homéostasie tissulaire résulte d'un équilibre entre prolifération, différenciation et mort cellulaire. La mort cellulaire est aussi appelée apoptose et sa régulation comme celui de la prolifération est soumis à un contrôle complexe. L'action des hormones a surtout été étudiée jusqu'ici sur la prolifération. Mais leur action dans le contrôle de l'apoptose est sans doute aussi essentielle pour comprendre la résultante de leur impact sur un tissu particulier.

Nous avons personnellement étudié l'action du tibolone et de ses différents métabolites sur la prolifération, la différenciation et l'apoptose sur des cultures de cellules mammaires humaines normales [4].

Il apparaît que la tibolone et son métabolite Δ^4 isomère freinent la prolifération des cellules normales en cultures. Les deux métabolites considérés comme oestrogéniques n'ont pas d'effet stimulant de la prolifération dans un milieu pauvre en facteurs de croissance et en sérum et sont même antiprolifératifs dans le milieu habituel de culture lorsqu'ils sont ajoutés à un micromolaire.

La tibolone et Δ^4 isomère au même titre que d'autres progestatifs sont capables de stimuler l'activité de l'enzyme 17β hydroxystéroïde déshydrogénase transformant l'estradiol en estrone, dérivé estrogénique plus faible. Cette enzyme est un des modes de contrôle de l'action intratissulaire de l'estradiol par la progestérone ou les progestatifs [5]. La tibolone et son dérivé Δ^4 isomère induisent ce marqueur de différenciation épithéliale [4]. L'étude des populations en apoptose dans les cultures de cellules mammaires humaines normales montrent que sous traitement par l'Org 2058, progestatif pregnane puissant, la tibolone et Δ^4 isomère, il y a une augmentation des pourcentages de cellules en apoptose que ce soit en présence ou l'absence d'estradiol. Les deux dérivés considérés comme estrogéniques lorsqu'ils sont rajoutés à une concentration de 1 mM ont un effet proapoptotique puissant. Comparés aux antiœstrogènes, la tibolone et Δ^4 isomère ont une action proapoptotique équivalente ou un peu plus puissante que celle du 4 hydroxytamoxifène mais plus faible que celle des antiœstrogènes stéroïdiens purs que nous avons pu étudier, le RU58668 et l'ICI182780.

Des actions analogues de la tibolone et de Δ^4 isomère ont été retrouvée sur l'apoptose de différentes lignées hormonodépendantes de cancer du sein MCF-7, ZR75 et T47D [6].

Nous avons pu aussi montrer que cette action proapoptotique passait par une modulation de l'expression de certaines protéines impliquées dans son contrôle à savoir, le proto-oncogène bcl-2

[7]. Cette protéine est fondamentale dans le contrôle de l'apoptose car elle est capable d'empêcher sa survenue étant fortement anti-apoptotique. Nous avons pu montrer dans ce modèle de cultures de cellules normales que l'estradiol induisait l'expression de bcl-2 et que les différents progestatifs étudiés, la tibolone, Δ^4 isomère inhibaient son expression que ce soit en présence ou en l'absence d'estradiol. De même une autre protéine anti-apoptotique est modulée mais moins puissamment de la même manière par les différents stéroïdes, en revanche les protéines proapoptotiques bax, bak ne sont pas influencées par le traitement hormonal. Compte tenu de ce que l'on sait sur la résultante en terme de survie cellulaire ou de mort cellulaire qui est conditionnée par le ratio relatif entre les protéines pro et antiapoptotiques, ceci permet d'expliquer au moins en partie l'action proapoptotique de l'Org2058, de la tibolone et de Δ^4 isomère.

Inhibition de la production intratissulaire de l'estradiol:

Des études menées par le groupe de Pasqualini [8] ont également pu montrer que la tibolone comme d'autres progestatifs pouvaient inhiber le métabolisme local de l'estradiol dans les cellules de cancer du sein. D'une part se sont de puissants inhibiteurs de la 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase dans les cellules cancéreuses. Cette enzyme, à l'inverse de ce qui se passe dans le tissu mammaire normal, transforme l'estrone en estradiol ce qui est une source locale de production d'estradiol. De plus, le sulfate

d'estrone est une source locale de production d'estrogènes. Cette équipe a également montré que les différents progestatifs et en particulier la tibolone pouvaient s'opposer à l'action des sulfatases c'est à dire à la libération de l'estrone au niveau du tissu mammaire et augmenter les sulfotransférases qui ont une action inverse. Il est actuellement considéré que la production locale de dérivé oestrogénique par l'intermédiaire de ces activités enzymatiques est une source au moins aussi importante que l'aromatisation locale des androgènes dans le tissu mammaire.

Une équipe chilienne (Valdivia et Ortega) a étudié les modifications mammographiques comparatives sous différents traitements hormonaux substitutifs et a pu montrer que la densité mammographique était considérablement plus faible au bout d'un an de traitement avec la tibolone qu'avec un traitement substitutif oestroprogestatif.

Une deuxième étude mammographique a été effectuée par Erel et coll. [9] évaluant la densité des mammographies après deux ans de traitement par tibolone. Une patiente a eu une augmentation de densité par rapport au départ et toutes les autres patientes, c'est à dire 24 n'ont pas eu de modification de cette densité. Ceci est à comparer avec les chiffres de la littérature, une modification de densité de mammographie évaluée entre 11 et 27 % des patientes sous traitement hormonal substitutif qu'il s'agisse d'estrogènes seuls ou d'association oestroprogestative. Il n'y a aucune étude française parmi celles-ci.

Enfin des études de tolérance clinique ont montré une meilleure tolérance mammaire de la tibolone que du traitement substitutif classique de ménopause:

Dans l'étude de Ginsburg et coll., ayant porté sur 266 femmes ayant pris le traitement entre un et huit ans, parmi les effets secondaires notés, les mastodynies ont concerné 11,28 % des patientes [10]. Parmi ces patientes, certaines avaient pris antérieurement des oestrogènes. Parmi celles qui avaient pris précédemment des estrogènes, 20 % avaient développé des mastodynies contre 1,4 % des mêmes femmes sous tibolone. Enfin, parmi les 27 femmes qui avaient des antécédents de mastopathies, aucune n'a développé de mastodynies sous tibolone.

Dans l'étude de Hammar et coll. [11] randomisée en double aveugle, 218 femmes ont reçu de la tibolone et 219 une association estroprogestative. 6 ont eu des mastodynies avec le THS contre 0 avec la tibolone.

Les données précliniques et de tolérance clinique laissent penser que la tibolone pourrait être intéressant en terme de retentissement mammaire. Il faut cependant disposer de plus de recul sur la tolérance mammaire clinique, en particulier chez les femmes à risque de cancer du sein. On peut à priori cependant penser que compte tenu de sa composition pharmacologique, ce produit est plutôt favorable au niveau du tissu mammaire.

Références:

1. Markiewicz L, Gurside E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen

antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1991; 35: 535–41.

2. Ginsburg J, Prelevic GM. The place of Tibolone therapy in the menopause. *Références en gynécologie obstétrique* 1997; 5: 374–9.

3. Kloosterboer HJ, Schoonen WGEJ, Deckers GH, Klijn JCM. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311–8.

4. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poitout Ph. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 77–9.

5. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalandrie JP, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on proliferation and 17 β -hydroxysteroid-dehydrogenase activity in

normal breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1174–80.

6. Kandouz M, Lombet A, Perrot J-Y, Jacob D, Carvajal S, Kazem A, Rostene W, Therwath A, Gompel A. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 463–71.

7. Kandouz M, Siromachkova M, Jacob D, Chrétien-Marquet B, Therwath A, Gompel A. Antagonism between estradiol and progestin on bcl-2 expression in breast cancer cells. *Int J Cancer* 1996; 68: 120–5.

8. Pasqualini JR, Chetrite G. Control of estrone sulfatase activity in human breast cancer cells: effect of tibolone and its metabolites. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 69–75.

9. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, Ertungealp E. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870–5.

10. Ginsburg J, Prevelic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with Tibolone (Livial®) over eight years. *Maturitas* 1995; 21: 71–6.

11. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös RT, Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in post-menopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 904–11.

Correspondance:

Pr. A. Gompel
Service de gynécologie
Hôtel-Dieu de Paris
1 Place du Parvis Notre-Dame
F-75004 Paris
E-mail: anne.gompel@htd.ap-hop-paris.fr

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung