



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 juin 2013, sur un sujet dédié à :

Place et intérêt des antiaromatases dans l'hormonothérapie des cancers du sein chez la femme ménopausée : Guide d'information destiné aux pharmaciens d'officine
--

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Véronique ROUSSELLE

né(e) le 16 janvier 1986

Membres du Jury

Président : Mr MERLIN Jean-Louis, Professeur en biologie cellulaire oncologique , Faculté de Pharmacie Nancy

Juges : Mme LESUR Anne, Docteur en médecine, oncosénologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy
Mme DEMORE Béatrice, Maître de conférences en pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie Nancy
Mr CHABRIER Gilles, Pharmacien d'officine

REMERCIEMENTS

**A mon Président et Directeur de thèse : Monsieur MERLIN Jean-Louis,
Professeur de biologie cellulaire oncologique, Faculté de Pharmacie, Nancy**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter et de diriger ce travail, malgré un emploi du temps chargé

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de cette thèse

Veillez trouver ici ma reconnaissance et mon profond respect.

**A Madame LESUR Anne, Docteur en médecine, oncosénologue, Institut de
Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy**

Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de me guider dans ce travail

Pour les bons conseils et vos compétences dans ce domaine

Pour votre gentillesse et votre bonne humeur

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

**A Madame DEMORE Béatrice, Maître de conférences en pharmacie clinique,
Faculté de Pharmacie, Nancy**

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur CHABRIER Gilles, Pharmacien d'officine

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail

Pour vos conseils et vos connaissances

Veillez trouver ici mon plus profond respect.

A mes parents,

Pour m'avoir permis de poursuivre mes études

Pour m'avoir enseigné la ténacité et le courage qui m'ont permis d'avancer

Pour votre amour

A mon frère,

Qui sera toujours là pour moi

Je te souhaite tout le bonheur pour ton avenir

A ma grand-mère et mes grands parents partis trop tôt,

Pour la fierté que j'apporte où qu'ils soient

A ma tante Marie-Hélène et à toute ma famille,

Pour votre soutien, vos encouragements, un grand merci

Axel et Pauline pour la joie de les voir grandir.

A Paul,

Pour ton amour et tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour

Pour ta grande patience et ton soutien tout au long de mes études surtout lors des examens.

A Aurélie,

Pour avoir partagé ensemble les débuts de notre vie d'étudiante

Pour tes encouragements, tes conseils

Merci pour ton amitié sincère.

A toute ma belle famille, Marie et Pierre, Romain et Lucie, Gilbert, Francine et Georges, Christine, Régis et Zelda et tous ceux que j'oublie

Pour m'avoir accueilli aussi chaleureusement parmi vous

Un grand merci à ce que vous faites pour moi.

A tous les amis rencontrés sur les bancs de la fac et plus particulièrement Sarah, Maëlle, Jérôme, Antoine, Pac, Alain, Sophie, Hélène et leurs moitiés

Pour avoir égayé ma vie d'étudiante et de toujours pouvoir compter sur eux

Merci pour les soirées, les fous rires et tous les bons moments passés ensemble.

A toute l'équipe de la pharmacie Chabrier,

Merci Jean-Yves de m'avoir fait confiance pour intégrer ton équipe

Merci à tous pour vos conseils qui me permettent de parfaire mes connaissances

Merci de m'avoir intégrée parmi vous.

SOMMAIRE

Introduction	1
Le cancer du sein	2
I. Epidémiologie	2
II. Facteurs de risque	3
III. Anatomopathologie.....	6
IV. Diagnostic et bilan d'extension	7
V. Stratégies thérapeutiques	10
A. Loco-régionaux	10
1. Chirurgie	10
2. Radiothérapie	11
B. Traitement systémique	12
1. Substance non ciblée : chimiothérapie	12
2. Substance ciblée	14
3. L'hormonothérapie.....	16
VI. Dépistage et prévention.....	18
A. Dépistage.....	18
B. Dépistage clinique	20
L'hormonothérapie.....	22
I. Rôle des œstrogènes dans le développement tumoral.	22
A. Métabolisme des œstrogènes.....	22
B. Œstrogènes et carcinogenèse	26
1. Carcinogenèse liée au métabolisme des œstrogènes	26
2. Carcinogenèse impliquant les récepteurs aux œstrogènes	27
II. Différentes méthodes.....	29
A. Suppression de la production d'œstrogènes par les cellules gonadiques	30
B. Blocage de l'activité des œstrogènes au niveau des récepteurs hormonaux tumoraux : hormonothérapie compétitive	32
C. Suppression de la production d'œstrogènes par des cellules périphériques : les antiaromatases.....	36

III.	Indications de l'hormonothérapie.....	36
Les antiaromatases		38
I.	Intérêts des anti-aromatases	41
II.	Indications des IA	46
III.	Mode d'administration.....	46
IV.	Contre indications	47
V.	Resistance à l'hormonothérapie.	47
VI.	Tolérance des antiaromatases	50
A.	Effet sur l'os et risque ostéoporotique.....	50
B.	Effets articulaires.....	52
C.	Effets cognitifs	53
Guide d'information destine aux pharmaciens d'officine		56
Conclusion		72
Bibliographie.....		83

GLOSSAIRE

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
DMO :	Densité minérale osseuse
FSH :	Hormone folliculostimulante
IA :	Inhibiteur de l'aromatase
INVS :	Institut de Veille Sanitaire
IRM :	Imagerie par résonnance magnétique
LH-RH :	Analogues de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante
LH :	Hormone lutéinisante
PAL :	Phosphatase alcaline
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RP :	Récepteur à la progestérone
RE :	Récepteur à l'œstrogène
RH :	Récepteur hormonaux

Table des figures

Figure 1 : Incidence du cancer du sein.	2
Figure 2 : Evolution de la mortalité du cancer du sein depuis 1980.	3
Figure 3 : Structure du sein.	6
Figure 4 : Schéma thérapeutique du cancer du sein.	18
Figure 5 : Taux de participation au dépistage du cancer du sein.	19
Figure 6 : Les œstrogènes.	22
Figure 7 : Synthèse des œstrogènes.	23
Figure 8 : Régulation de la synthèse des œstrogènes.	24
Figure 9 : Mécanisme des récepteurs aux œstrogènes	28
Figure 10 : Lieu d'action des molécules utilisées dans l'hormonothérapie.	29
Figure 11 : Métabolisme du tamoxifène.	34
Figure 12 : Les différents inhibiteurs de l'aromatase.	38
Figure 13 : Nombre de patientes ayant une récurrence.	42

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque et protecteur du cancer du sein.	10
Tableau 2 : Classification des inhibiteurs de l'aromatase.	44
Tableau 3 : Indication des inhibiteurs de l'aromatase.	50
Tableau 4 : Effets indésirables : comparaison entre inhibiteurs de l'aromatase et tamoxifène.	60

Introduction

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique puisque son incidence est d'environ 53 000 nouveaux cas de cancer en France pour l'année 2011. Ce chiffre étant en constante augmentation.

Un arsenal thérapeutique s'est développé rapidement. Il est en constante amélioration grâce à la recherche, en passant par la chirurgie, les chimiothérapies, la radiothérapie et les traitements spécifiques comme l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie a connu une évolution remarquable depuis sa découverte en 1886 par Georges Thomas Beatson. Les classes thérapeutiques les plus utilisées pour l'hormonothérapie sont la classe des antiaromatases et des anti-œstrogènes avec le tamoxifène. Cette technique est proposée chez 80% des femmes atteintes de cancer du sein pendant une durée de 5 ans. Ce qui représente potentiellement 42 400 femmes venant chercher leur traitement dans les officines françaises.

C'est au vu de ce nombre non négligeable de délivrances au comptoir de cette classe médicamenteuse et du peu de connaissances sur l'hormonothérapie par les pharmaciens d'officine que j'ai décidé de m'y intéresser. Ce travail porte tout d'abord sur une remise en situation du cancer du sein, puis est abordé de manière plus détaillée l'hormonothérapie en générale. Enfin dans une dernière partie, il sera proposé un guide sous forme de questions auxquelles le pharmacien d'officine peut être confronté dans son activité.

Le cancer du sein

I. Epidémiologie

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique puisque l'incidence tend à augmenter.

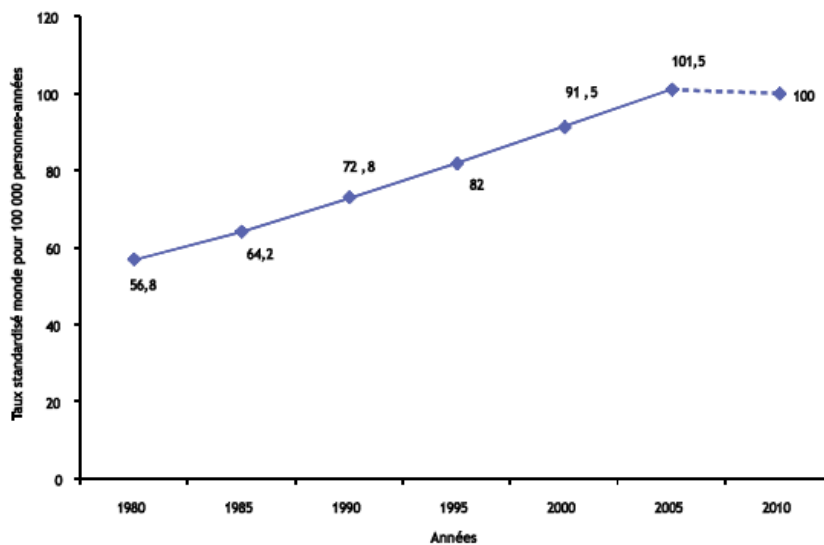


Figure 1 : Incidence du cancer du sein.

Source : situation du cancer en 2010

En effet en France selon des estimations de l'INVS, on compte 52 600 nouveaux cas par an en 2010. Ce cancer reste de loin le plus fréquent chez la femme devant le cancer colorectal et le poumon. 12 femmes sur 100 seraient susceptibles de développer un cancer du sein avant l'âge de 75 ans (*situation du cancer en 2010*). De plus son taux de mortalité reste le plus élevé avec 11 500 décès (INVS) en 2010 mais ce chiffre diminue depuis plus de 15 ans grâce aux progrès de la prise en charge mais aussi grâce au dépistage.

Il peut atteindre des femmes de tout âge mais la médiane de découverte se situe vers la soixantaine (*situation du cancer en 2010*). Le risque de développer avant 75 ans, un

cancer du sein passe de 4.9% pour des femmes nées en 1910 à 12.1% pour des femmes nées en 1950. (Bouée S et al, 2010)

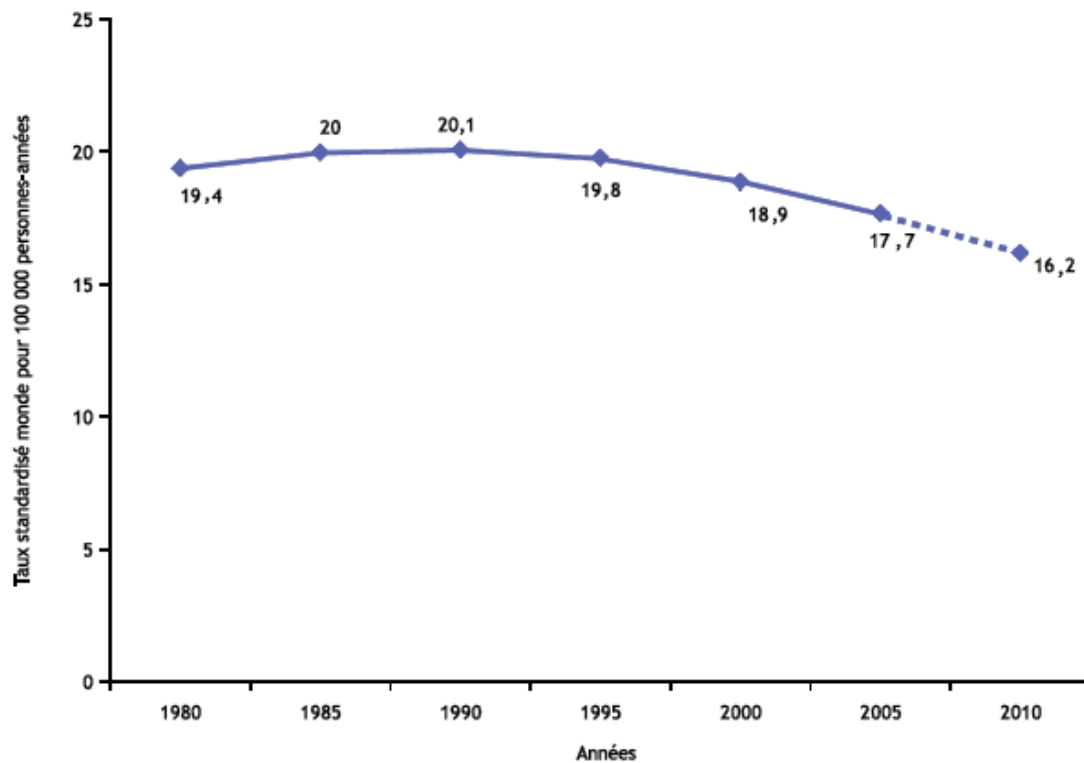


Figure 2 : Evolution de la mortalité du cancer du sein depuis 1980.

Source : situation du cancer en 2010

Le pronostic du cancer du sein reste très favorable avec une survie à 1 an de 97%, à 3 ans de 90% et à 5 ans de l'ordre de 85%.

II. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Les facteurs de risque ne sont pas tous bien connus mais les plus importants et incontestables sont l'âge, en effet le vieillissement accroît les risques de cancérogénèse et le sexe, les femmes étant majoritairement touchées que les hommes (moins de 1%).

D'autres facteurs concernant la physiologie de la femme sont mis en évidence comme :

- l'âge des premières règles avant 12 ans et une ménopause après 55 ans (exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale) (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012*)

- une nulliparité ou une grossesse tardive (*Wei-Chu Chie, 2000*)

Des facteurs comportementaux interviennent aussi comme le traitement substitutif de la ménopause de plus de 10 ans, une contraception orale tardive, une consommation exagérée d'alcool, de graisses animales, de sucre. L'obésité est également un facteur à prendre en compte notamment après la ménopause.

Des facteurs génétiques (*Nkondjock A et Ghadirian P, 2005*) ont été découverts. Des gènes de prédisposition (*Stoppa-Lyonnet D et al, 2010*) comme les gènes BCRA-1 et BCRA-2 sont mis en cause. En effet ces gènes BCRA-1 et 2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Lorsqu'une mutation atteint l'un ou les deux gènes, il y a un risque plus élevé de développer un cancer du sein.

On évoque un risque génétique lorsque : (*INCA, 2009*)

- le nombre de cas de cancers du sein chez des parents de 1^{er} ou 2^{ème} degré dans la même branche parentale

- une femme de la famille est atteinte avant l'âge de 40 ans

- la bilatéralité du cancer du sein

- plusieurs membres de la famille développent un cancer des ovaires

- l'existence de tumeurs primitives multiples sein-ovaires

- la présence de cancer du sein chez l'homme

Devant ces tableaux, l'oncologue peut alors proposer une consultation d'oncogénétique. Mais il est utile de préciser que ce n'est pas parce qu'une femme

appartient à l'une de ces catégories qu'elle développera obligatoirement un cancer du sein et inversement.

La consultation d'oncogénétique a pour but de calculer la probabilité de la patiente, qui développe un cancer du sein, d'être porteuse d'une prédisposition génétique et de rechercher avec son accord la mutation d'un gène.

A l'inverse, des facteurs protecteurs sembleraient exister comme une multiparité, une grossesse avant l'âge de 30 ans, l'allaitement maternel.

Preuve	Augmentation du risque	Diminution du risque	Principaux mécanismes biologiques en cause
Convaincante	Âge avancé Âge précoce des premières règles (< 12 ans) Grande taille à l'âge adulte Alcool (au moins une boisson alcoolique/jour) Mutations génétiques (<i>BRCA1/2</i>) Radiations ionisantes (avant 40 ans) Densité mammographique (> 50%)		Exposition précoce et prolongée au milieu hormonal Nutrition durant l'enfance et l'adolescence Réduction de masse de la glande mammaire Augmentation des hormones sériques Augmentation de la production d'IGF Augmentation de l'instabilité génomique Dommages de l'ADN et ses constituants Augmentation d'IGF avant la ménopause Augmentation de la prolactine après la ménopause
Probable/ possible	Ménopause tardive (après 55 ans) Contraceptifs oraux Traitement hormonal substitutif Histoire familiale de cancer du sein	Multiparité Allaitement (pendant au moins 25 mois)	Production prolongée des hormones ovariennes Augmentation de l'exposition aux œstrogènes Suppression de la production d'œstradiol et de progestérone Report des effets de la ménopause Accélération, différenciation des tissus mammaires Prolifération rapide de l'épithélium Réduction de la production d'œstrogènes Excrétion d'agents carcinogènes Report du rétablissement de l'ovulation Même environnement et style de vie, fonds génétique commun
Probable/ possible	Maladies bénignes du sein Obésité (après la ménopause) Gain de poids (à partir de 18 ans)	Activité physique régulière	Augmentation de l'hyperplasie des cellules épithéliales Diminution de la vitesse mitotique Augmentation de la concentration d'œstradiol libre sérique Réduction de la production d'œstrogènes Maintien de l'équilibre énergétique
Insuffisante	Cigarette	Cigarette Restriction énergétique (durant l'enfance et l'adolescence)	Production de substances carcinogènes Diminution des œstrogènes circulants Recul de la date d'apparition des premières règles Diminution des œstrogènes et de hormone de croissance IGF-I

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque et protecteur du cancer du sein.

Source : Nkondjock A. *Facteurs de risque du cancer du sein Médecine/Science* 2005.

III. Anatomopathologie

Un cancer est une multiplication anarchique de cellules ayant perdu leur contrôle de division par des modifications non réparées par l'organisme.

Plusieurs types de cancers du sein existent en fonction de leur localisation au niveau du sein.

Le sein possède une structure assez complexe composée de tissus graisseux dans lesquels se trouvent des compartiments comprenant des lobules et des canaux. Les lobules servent à produire le lait en période d'allaitement et les canaux servent à transporter le lait vers le mamelon.

Le sein comporte également un important système de drainage lymphatique, ce qui explique la possible dissémination via ce réseau.

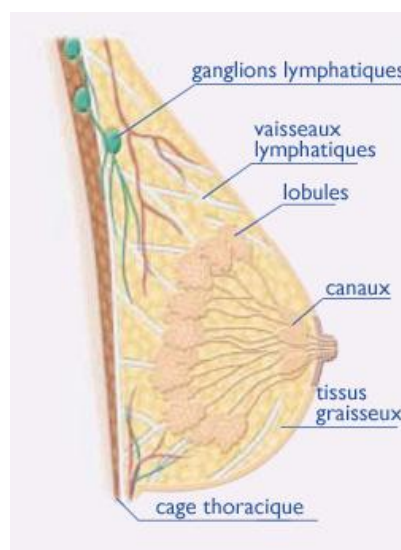


Figure 3 : Structure du sein.

Source : Luporsi E. Comprendre le cancer du sein

Ces différentes structures peuvent être atteintes par le cancer. Le type le plus fréquemment rencontré est l'adénocarcinome qui se développe au dépend de la glande mammaire.

Le cancer peut se développer soit à partir des cellules des canaux, on parle alors de cancer canalaire (le plus fréquent), soit à partir des lobules, on parle de cancer lobulaire.

Il existe des cancers in situ ou infiltrants.

Si ce cancer reste localisé au niveau des canaux et qu'il n'envahit pas le tissu conjonctif adjacent, on dit qu'il s'agit d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) ou cancer intracanaire. Si des cellules cancéreuses envahissent le tissu conjonctif situé autour, on parle alors de cancer canalaire infiltrant. Ce dernier étant la forme la plus fréquente.

S'il reste confiné à l'intérieur des lobules donc on dit qu'il s'agit d'une néoplasie lobulaire in situ (CLIS) pour laquelle on distingue plusieurs stades. S'il envahit les tissus conjonctifs du pourtour, on parle de cancer lobulaire infiltrant.

Le cancer du sein peut former via le système lymphatique des métastases au niveau osseux, pleuro-pulmonaire, hépatique, ovarien, cérébral et cutané essentiellement.

IV. Diagnostic et bilan d'extension

Selon les recommandations d'ONCOLOR qui est le réseau régional en cancérologie de Lorraine, le diagnostic doit comprendre :

- un examen clinique avec un interrogatoire précis de la patiente en précisant ses antécédents personnels et familiaux,
- une description de la tumeur,
- une notion d'évolutivité,
- une palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires.

Le médecin doit faire réaliser une mammographie, une échographie mammaire pour réaliser le diagnostic. Une IRM peut être envisagée dans certaines situations, notamment lorsque la mammographie ou l'échographie ne montre rien alors qu'il y a une anomalie à la palpation.

Le diagnostic (*Tardivon A et Malhaire C, 2009 b*) de tout cancer doit être réalisé sur des biopsies soit percutanées soit préopératoires. Après l'analyse par un anatomopathologiste, un compte rendu mentionne :

- le grade histopronostique,
- l'index mitotique ou de prolifération
- l'expression ou non des récepteurs HER 2

De même, on recherche s'il y a expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) qui doit être écrit dans ce compte rendu.

Pour connaître le statut hormonal d'une tumeur on utilise une méthode d'immunohistochimie. On utilise des coupes de tumeurs fixées provenant soit d'une biopsie soit d'un morceau de la pièce opératoire directement. Cette méthode fait appel à des anticorps qui vont reconnaître spécifiquement un antigène d'intérêt donné sur le fragment de tumeur. Le complexe ainsi formé sera révélé à l'aide d'un marqueur coloré. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules marquées. Pour qu'un résultat soit considéré comme positif, le seuil a été fixé à 10 %.

Un bilan d'extension n'est réalisé que pour les cancers infiltrants.

L'annonce du diagnostic de cancer du sein est toujours un moment crucial pour la patiente. C'est pourquoi, dans le plan national de lutte contre le cancer, les équipes médicales mettent en place un dispositif d'annonce qui se décompose en plusieurs consultations :

- la consultation d'annonce, exposant les différents traitements possibles

- un temps d'accompagnement par une infirmière permettant à la patiente de rencontrer d'autres professionnels en fonction de ses besoins comme un psychologue, une assistante sociale ou des associations de patientes.

Ce dispositif assure aussi une coordination étroite avec le médecin traitant qui sera un interlocuteur privilégié pour le suivi de la patiente (lien ville-hôpital).

V. Stratégies thérapeutiques

En cancérologie, les décisions thérapeutiques sont prises lors de RCP où l'on retrouve au minimum trois médecins de spécialités différentes (*Lesur Anne, 2012*). A l'issue de cette RCP, la patiente est incluse dans un projet de soin personnalisé (PSP).

Les différents traitements proposés, selon les référentiels du réseau ONCOLOR aux patientes, peuvent se distinguer en traitements loco-régionaux et en traitements systémiques.

A. Loco-régionaux

1. Chirurgie

La chirurgie (*ONCOLOR*) permet d'enlever en totalité la tumeur. Il existe deux types d'intervention :

- la mastectomie radicale modifiée qui consiste à enlever tout le sein avec exérèse de la plaque aérolo-mamelonnaire associée à un curage axillaire complet. Ce curage doit comporter au minimum dix ganglions pour avoir une valeur pronostique.

- la mastectomie partielle qui consiste à enlever la tumeur avec des berges saines en conservant le sein. Elle est aussi associée à un curage axillaire.

Le choix entre ces deux méthodes dépend de plusieurs facteurs comme la taille de la tumeur, le nombre de lésions, la topographie dans le sein, la densité mammaire.

Le curage axillaire peut être évité en réalisant la technique du ganglion sentinelle et ainsi d'éviter les complications du curage, notamment le lymphœdème. Cette nouvelle technique a pour but de regarder si le premier relais ganglionnaire de la chaîne est envahi ou non. Si ce relais est sain, on ne réalise pas de curage axillaire. Cette méthode n'est pas réalisée chez toutes les patientes mais uniquement dans des indications précises (*Zarebczan Dull B, Neuman HB, 2013*).

Il existe deux méthodes pour réaliser cette technique : la méthode colorimétrique et la méthode isotopique. La méthode de référence consiste en la double détection

colorimétrique et isotopique pour éviter le risque de faux négatif et améliorer le taux de détection. La méthode colorimétrique consiste en l'injection, au bloc opératoire, de bleu de patenté qui a un faible risque allergique d'où l'information de la patiente.

La méthode isotopique consiste en l'injection d'un isotope radioactif plusieurs heures avant l'intervention. Le site d'injection est la zone périaréolaire. Une lymphoscintigraphie est réalisée une heure avant l'opération pour localiser le drainage lymphatique.

Suite à la mastectomie, une reconstruction mammaire peut être envisagée. Elle est prise en charge par la Sécurité Sociale à 100%.

Il s'agit soit :

- d'une reconstruction immédiate chez des patientes qui ne subiront pas de radiothérapie postopératoire.
- d'une reconstruction secondaire qui est réalisée 6 à 12 mois après les traitements supplémentaires (radiothérapie, chimiothérapie).

La reconstruction fait appel à plusieurs procédés plus ou moins complexes à base de prothèses mammaires et de lambeaux musculaires ou cutanéograsseux.

2. Radiothérapie

Elle est systématiquement réalisée lors d'une chirurgie conservatrice. Elle intervient en générale 3 à 6 semaines après la chirurgie. La radiothérapie (*Oncolor*) a pour but de diminuer le risque de récurrence locale et d'améliorer la survie globale des patientes.

S'il y a eu une chirurgie conservatrice, après centrage, les séances de radiothérapie commencent sur le sein pour délivrer une dose totale de 50 Gy, fractionnée en 2 Gy par séance, avec cinq séances par semaine. L'irradiation se fait à l'aide de photons. Il peut y avoir un complément du lit tumoral par une dose totale de 16 Gy par photons ou électrons.

Lorsqu'il y a eu mastectomie, on procède à une irradiation de la paroi, à une dose totale de 50 Gy par des électrons ou photons selon le même protocole que précédemment.

Les aires ganglionnaires ne sont traitées que s'il y a un envahissement ganglionnaire en ciblant la chaîne mammaire interne et la zone sus-claviculaires. Il existe un protocole de radiothérapie pour certains cancers qui n'infiltrant pas les ganglions mais qui présentent une tumeur interne, selon des critères bien définis. (âge de la patiente, taille de la tumeur, présence d'embolie)

Chez les personnes très âgées et/ou présentant d'importantes comorbidités une seule séance de 6.5 Gy par semaine sera réalisée avec 5 séances au total en post-opératoire, il s'agit d'un traitement hypofractionné.

La curiethérapie (*Hannoun-Levi J-M et al, 2010*) peut également être employée dans le traitement du cancer du sein. Elle consiste en l'implantation de sources d'iridium 192 à l'aide de vecteurs en plastiques, à l'intérieur même du lit tumoral. Le nombre de curiethérapies par an pour le cancer du sein tend à augmenter mais reste toutefois faible.

B. Traitement systémique

1. Substance non ciblée : chimiothérapie

La chimiothérapie (*Oncolor*) (*Tardivon A et Malhaire C, 2009 b*) peut être proposée en situation :

- adjuvante c'est-à-dire qu'elle vient compléter le traitement chirurgical,
- néo-adjuvante pour réduire le volume tumoral avant une chirurgie pour essayer de conserver le sein
- métastatique

Une chimiothérapie n'est pas proposée à toutes les patientes mais seulement lorsqu'il existe un risque de récurrence. Le risque de récurrence dépend de facteurs pronostiques :

- le nombre de ganglions axillaires atteints
- le grade de la tumeur
- la taille de la tumeur
- l'expression de récepteurs hormonaux, récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone
- le nombre d'embolies vasculaires (cellules cancéreuses circulant dans les vaisseaux) et l'index de prolifération (Ki-67)
- l'expression de la protéine HER2
- l'âge de la patiente (inférieur à 35 ans)

Avec ces facteurs, on peut prédire le risque de récurrence à 10 ans. La chimiothérapie adjuvante sera recommandée lorsque qu'on a un risque de récurrence supérieur ou égal à 10 %.

La chimiothérapie comporte plusieurs médicaments : on parle de polychimiothérapie. Des essais ont montré que l'association de plusieurs molécules améliorerait le traitement. Les protocoles de chimiothérapie comportent une anthracycline et/ou un taxane selon un schéma séquentiel ou concomitant.

Les molécules (*ONCOLOR*) (*Pharmacorama*) (*Theriaque*) les plus rencontrées dans les protocoles sont :

- des anthracyclines : doxorubicine (adriamycine®) épirubicine (farmorubicine®) qui fonctionnent comme des agents intercalants au sein de l'ADN et formant des radicaux libres entraînant ainsi une inhibition de la réplication de l'ADN et une mort cellulaire. Leurs principaux effets secondaires sont la myélosuppression, l'alopécie et une toxicité cardiaque cumulative.

- des taxanes : docétaxel (Taxotère®) paclitaxel (Taxol®) qui bloquent la division cellulaire en inhibant la dépolymérisation de la tubuline. Leurs principaux effets secondaires sont la myélosuppression, l'alopecie et le risque d'hypersensibilité.
- le cyclophosphamide (Endoxan®) qui est un agent alkylant formant des liaisons covalentes inhibant ainsi la transcription et la réplication de l'ADN entraînant la mort cellulaire. Ses principaux effets secondaires sont la myélosuppression, l'alopecie, des nausées et des vomissements et la cystite hémorragique.
- le 5 fluorouracile (Fluorouracile®) qui est un antimétabolique, un analogue des pyrimidines agissant en bloquant la synthèse d'ADN. Ses principaux effets indésirables sont la myélosuppression et des mucites.
- le méthotrexate qui est un analogue de l'acide folique inhibant la dihydrofolate réductase et par conséquent la synthèse de l'ADN. Ses principaux effets indésirables sont la myélosuppression, les nausées et les vomissements.

Les protocoles les plus rencontrés dans le cancer du sein sont le protocole FEC (Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide), le protocole AC (Adriamycine + Cyclophosphamide), le protocole FEC + taxotère.

2. Substance ciblée

Les anticorps monoclonaux sont une révolution dans la prise en charge du cancer du sein mais ne sont pas utilisés pour toutes les patientes.

Le premier à être utilisé est le trastuzumab (Herceptin®) (HAS). Après de nombreux essais cliniques, il obtient l'AMM européenne en 2000. C'est en 2001 qu'il est inscrit aux collectivités.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur HER2.

En effet une erreur génétique qui conduit à une surexpression du gène HER2 à été découverte en 1986. Cela conduit à une surproduction de la protéine HER2 et donc à une multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses.

Il existe une surexpression de ce gène chez 20 à 30 % des patientes. Herceptin inhibe la prolifération de cellules tumorales exprimant le gène HER2 et qui par conséquent ne touche pas les cellules saines. La recherche de la surexpression de HER2 se fait par immunohistochimie sur des fragments tumoraux.

Sa première indication fut dans le traitement de cancer du sein métastatique avec surexpression de la protéine HER2, soit en monothérapie après un échec de 2 protocoles de chimiothérapie ou en association avec le paclitaxel.

Par la suite, le laboratoire a demandé des extensions d'AMM notamment sur l'utilisation en traitement adjuvant, en association avec une chimiothérapie, avec une surexpression tumorale de HER2 (en 2006) puis en association avec des inhibiteurs de l'aromatase chez des patientes ménopausées(en 2008). Et depuis début 2010, Herceptin® est utilisé dans les cancers de l'estomac surexprimant HER2.

Ses effets indésirables sont rares. Il est en règle général bien toléré. Quelques cas de réactions allergiques ont été décrits. Une toxicité cardiaque a été révélée chez des patientes ayant déjà reçu des anthracyclines auparavant d'où une surveillance cardiaque avant et pendant le traitement. Et quelques cas de toxicité pulmonaire ont été rapportés.

Par la suite d'autres anticorps monoclonaux ont été développés. Le bevacizumab Avastin® a obtenu l'AMM en 2005 dans le cancer colorectal métastatique. C'est en 2007 qu'il y a une extension d'AMM pour le traitement du cancer du sein métastatique en association avec le paclitaxel (Taxol®).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG1 se liant au VEGF qui inhibe ainsi sa liaison à ses récepteurs. La liaison du VEGF à ses récepteurs permet la néoangiogenèse c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux. Cette inhibition permet donc d'arrêter la croissance tumorale.

Les effets indésirables les plus rapportés sont l'asthénie, les diarrhées, les douleurs abdominales, et l'hypertension. Quelques cas graves mais rares sont décrits comme des perforations gastro-intestinales, des hémorragies et des thromboembolies artérielles. De même, une réaction d'hypersensibilité à la première injection peut survenir.

D'autres molécules, autres que les anticorps monoclonaux sont utilisées comme des thérapies ciblées.

Le lapatinib Tyverb® est un inhibiteur de tyrosine kinase. Il inhibe les récepteurs EGFR et HER2. Ces deux récepteurs sont impliqués dans la croissance tumorale.

Il a obtenu une AMM conditionnelle en 2008 avec pour indication le traitement du cancer du sein avec surexpression de HER2 en association à la capécitabine Xeloda® chez des patientes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique en progression. Une deuxième indication est le traitement du cancer du sein en association à un inhibiteur de l'aromatase chez des patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs.

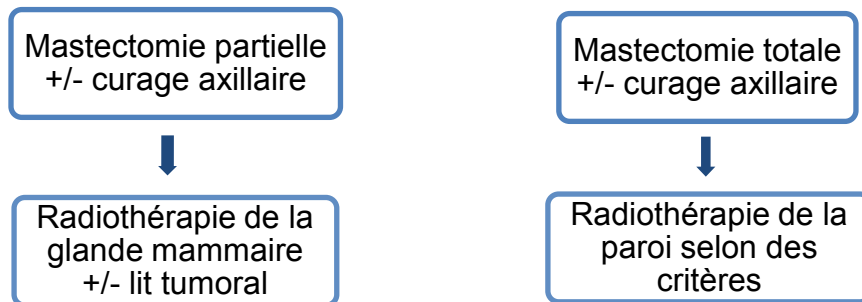
La capécitabine Xeloda® est un carbamate de fluoropyrimidine qui se transforme en 5-fluorouracile cytotoxique après activation enzymatique et qui entraîne une inhibition de la synthèse d'ADN.

3. L'hormonothérapie

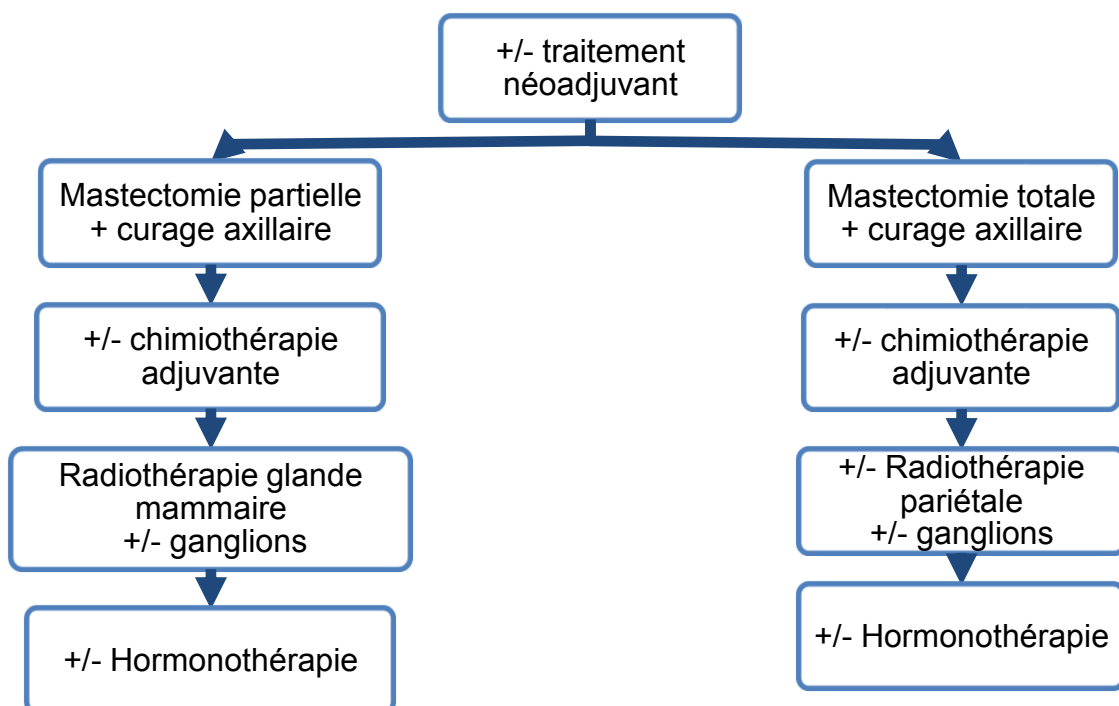
Ce mode de traitement sera détaillé par la suite avec son mode de fonctionnement et les différentes molécules utilisées.

La stratégie thérapeutique pour le cancer du sein peut être résumée de la manière suivante :

➤ Carcinome in situ



➤ Carcinome infiltrant



➤ Maladie métastatique

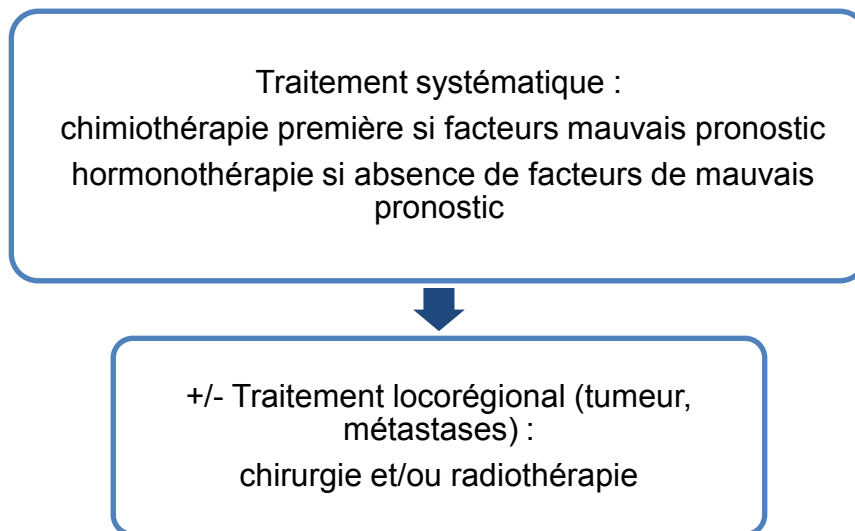


Figure 4 : Schéma thérapeutique du cancer du sein.

Source : HAS

VI. Dépistage et prévention

A. Dépistage

Depuis les années 1980, plusieurs essais randomisés montrent que le dépistage (*Eilstein D et al, 2007*) (*Institut National du Cancer*) permet de réduire la mortalité due au cancer du sein de près de 30 %. Ensuite des programmes expérimentaux vont voir le jour. En 2002 un nouveau cahier des charges est écrit et propose une mammographie comportant deux clichés par sein pour toutes les femmes de 50 à 74 ans tous les deux ans. C'est en 2004 qu'il est généralisé en France selon le même principe pour des femmes ne présentant aucun symptôme. Ce dépistage est pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale sans avance de frais.

Depuis le lancement de ce programme, le taux de femmes participant au dépistage ne cesse d'augmenter. En 2008 et 2009, près d'une femme sur deux a bénéficié ce dépistage.

Pour la première fois, en 2010 le taux de participation au dépistage diminue. Il passe de 53% en 2009 à 52% en 2010. Attention à ces taux, car la population des femmes dépistées est supérieure. Certaines femmes, pour plusieurs raisons, effectuent leur dépistage en dehors de ce protocole et en dehors des centres agréés. Elles ne sont donc pas comptabilisées. L'examen n'a pas la même valeur puisqu'il n'y a pas de double lecture.

Ce taux reste très inégal selon les régions et les départements.

ÉVOLUTION DU TAUX DE PARTICIPATION AU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU SEIN (2004-2009)

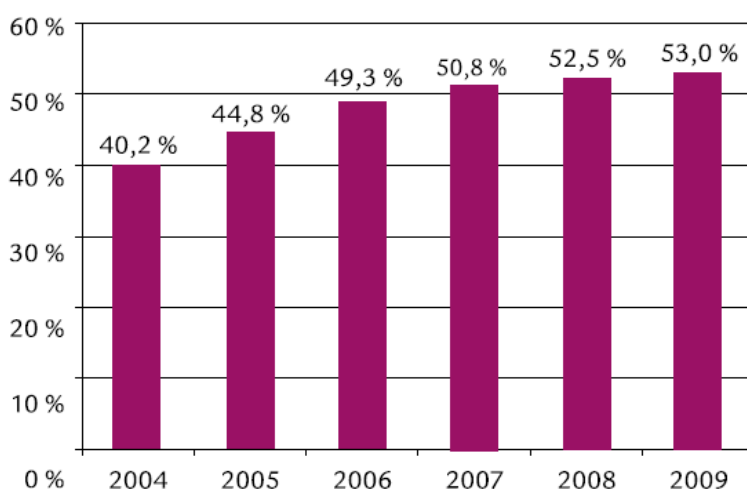


Figure 5 : Taux de participation au dépistage du cancer du sein.

Source : Dépistage organisé du cancer du sein, octobre rose 2010

Le but de ce dépistage est de détecter des cancers de petite taille, à un stade précoce donc ayant de plus grandes chances de guérison. En effet détecté à un stade précoce, la survie relative à 5 ans est supérieure à 90 %. De plus, le cancer du sein peut se développer durant plusieurs années sans le moindre symptôme.

D'où l'intérêt de pouvoir dépister tôt ce cancer afin de le traiter efficacement.

En pratique, les femmes concernées reçoivent via la structure de gestion des dépistages des cancers une lettre les invitant à prendre un rendez-vous chez un radiologue agréé pour réaliser ce dépistage.

Deux clichés par sein seront réalisés sous deux incidences différentes ainsi qu'un examen clinique approfondi. Et si nécessaire des examens complémentaires peuvent être effectués d'emblée.

La mammographie permet de repérer de toutes petites tumeurs non palpables, ni visibles et de tous petits bouquets de microcalcifications pouvant être le début d'un cancer.

Si les clichés sont négatifs, ils sont envoyés à la structure coordonnant les dépistages du département. Il y aura alors systématiquement une deuxième lecture par un autre radiologue. Plus de 6% des cancers diagnostiqués par le dépistage le sont grâce à la seconde lecture.

Si une anomalie est découverte, la patiente bénéficiera d'examens complémentaires.

B. Dépistage clinique

L'autopalpation ([site internet cancer du sein.org](http://site.internet.cancer.du.sein.org)) des seins par chaque femme jeune est un moyen de dépister une anomalie.

Elle doit être pratiquée après les règles là où le sein est le plus souple. Ce sont des gestes simples à pratiquer une fois par mois.

- Debout, devant un miroir, la femme inspecte les deux seins et vérifie qu'il n'y a rien d'anormal : par exemple un écoulement par le mamelon, crevasses, fossettes, plis ou peau qui pèle...
- Elle lève le bras droit. Avec les trois doigts de la main gauche, palpe le sein droit, fermement, attentivement et complètement. En commençant par la partie externe, il faut parcourir le sein en effectuant de petits cercles avec les bouts des doigts.
- Il faut veiller à examiner tout le sein.

Une attention particulière doit être portée à la zone entre le sein et l'aisselle, et à l'aisselle elle-même. Il faut rechercher toute grosseur ou toute induration anormale sous la peau.

➤ Et terminer par le mamelon.

En pressant délicatement le mamelon, vérifier qu'aucun écoulement ne se produise.

Si c'est le cas, un rendez-vous doit être pris chez le médecin traitant.

Une surveillance des seins par la femme entre aussi en compte. Toute anomalie récente doit faire l'objet d'une consultation que ce soit l'apparition :

- d'une peau d'orange,
- d'une fossette ou ride qui creuse le sein,
- d'un eczéma du mamelon devenant rouge, craquelé, crouteux
- d'un écoulement du mamelon

Ceci ne doit pas faire oublier une consultation chaque année chez son gynécologue qui procédera également à une palpation précise des deux seins.

L'hormonothérapie

I. Rôle des œstrogènes dans le développement tumoral.

A. Métabolisme des œstrogènes.

Les œstrogènes sont des hormones à 18 atomes de carbone sécrétées naturellement par les ovaires lors de chaque cycle menstruel avant la ménopause. Cette synthèse est en constante modulation, elle est plus importante lors de la première partie du cycle menstruel durant la phase folliculaire. Cette sécrétion augmente de façon croissante jusqu'à l'ovulation. Après l'ovulation, le taux d'œstrogène diminue.

Les œstrogènes sont responsables du développement des caractères sexuels féminins et jouent un rôle dans le contrôle du cycle mensuel. Ces hormones interviennent également dans des effets biologiques au niveau cardiovasculaire, musculosquelettique et du système nerveux. Une fois produites, ces hormones passent dans le sang, agissent au niveau de leurs récepteurs et sont éliminées par les urines.

D'autres tissus peuvent en synthétiser en petites quantités comme les cellules adipeuses, le foie, les glandes surrénales, le cerveau, les seins et les testicules, ceci grâce à une enzyme : l'aromatase

On retrouve trois hormones naturelles chez la femme: l'œstradiol (E2) ou 17-bêta-œstradiol étant l'hormone la plus active, l'œstrone (E1) et l'œstriol (E3).

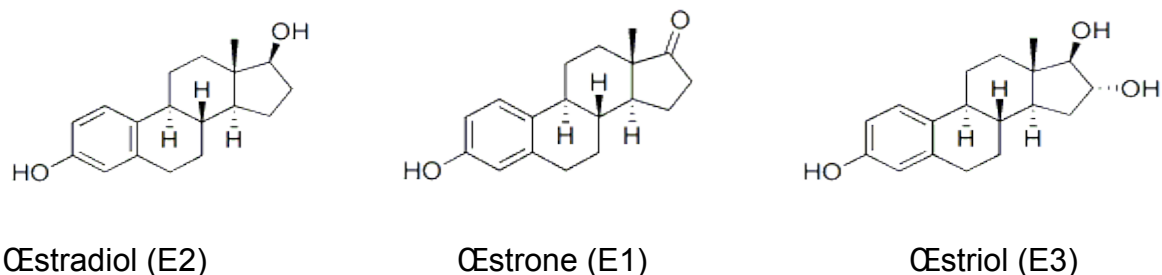


Figure 6 : Les œstrogènes.

Source : Ganong W. *Physiologie médicale*. 2005 p414

La synthèse des œstrogènes se fait à partir du cholestérol en passant par un intermédiaire : les androgènes.

L'œstradiol est produit à partir de la testostérone, l'œstrone à partir de l'androstènedione.

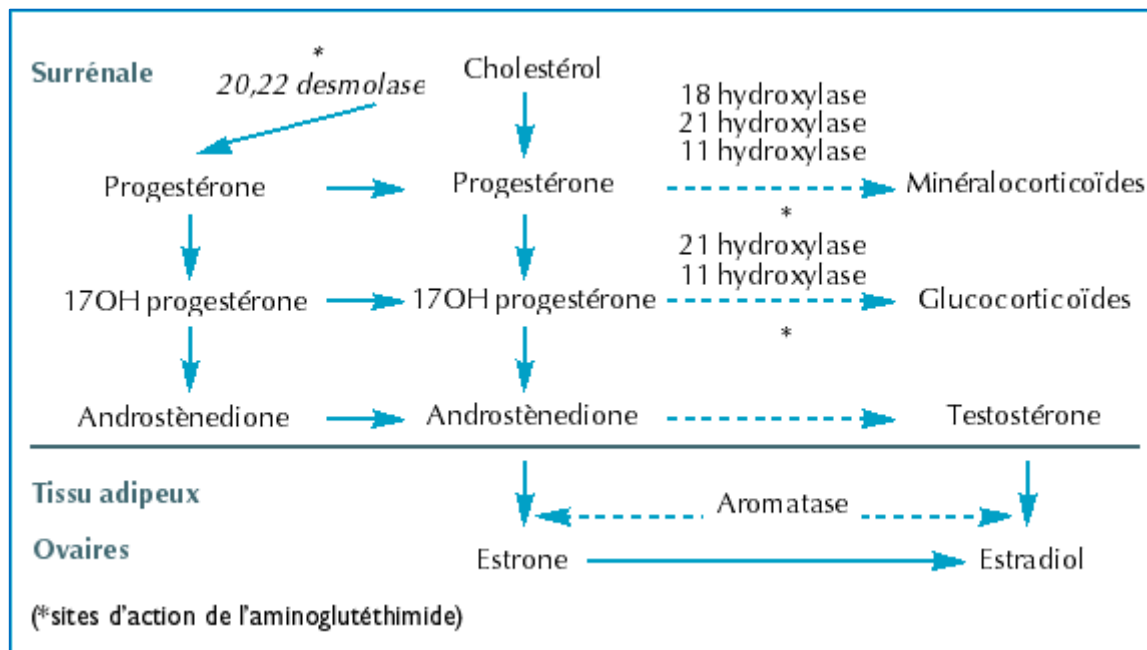


Figure 7 : Synthèse des œstrogènes.

Source : De Cremoux P. Les inhibiteurs de l'aromatase : pharmacologie et activité clinique. Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction. 2000.

La sécrétion d'œstrogènes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus a un rôle clé en sécrétant la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) qui coordonne l'activité de l'hypophyse. En réponse à la GnRH, l'hypophyse va sécréter deux hormones : la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone) qui vont agir au niveau ovarien.

Les hormones ovariennes vont à leur tour réguler par un rétrocontrôle le fonctionnement de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Les modalités du contrôle dépendent de la phase du cycle.

Lors de la phase folliculaire, les œstrogènes vont exercer un rétrocontrôle négatif et lors de la phase lutéale, c'est la progestérone qui exerce un rétrocontrôle négatif.

Sous le contrôle de la FSH, les cellules ovariennes de la granulosa aromatisent les androgènes en estrogènes : œstradiol et œstrone. Les androgènes, l'androstènedione de la testotérone et de la dihydrotestostérone sont produits par la thèque interne sous l'effet de la LH.

Après l'ovulation, pendant la phase lutéale, la progestérone est synthétisée de façon croissante par le corps jaune sous l'action de la LH.

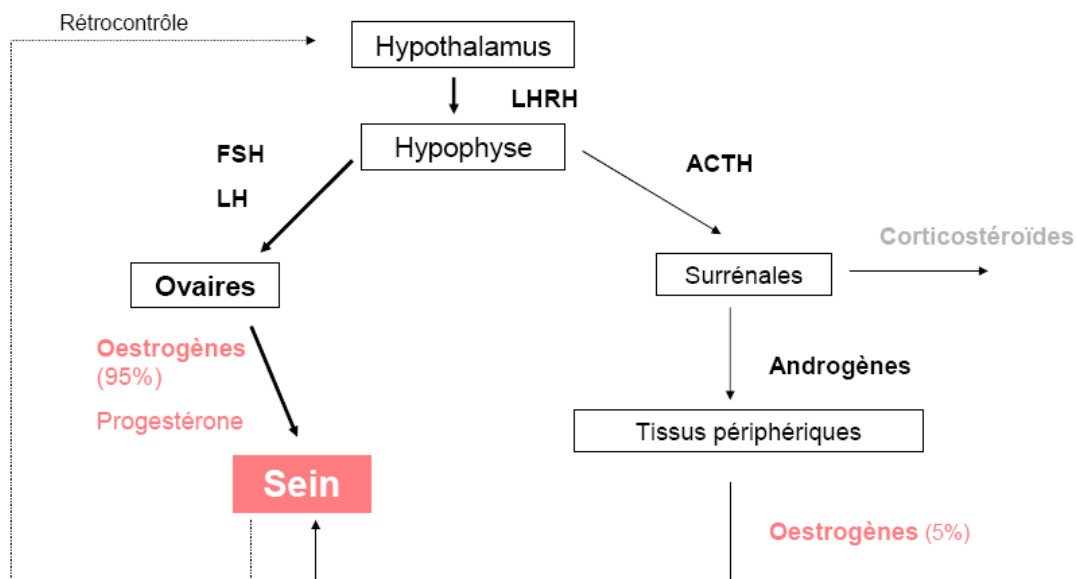
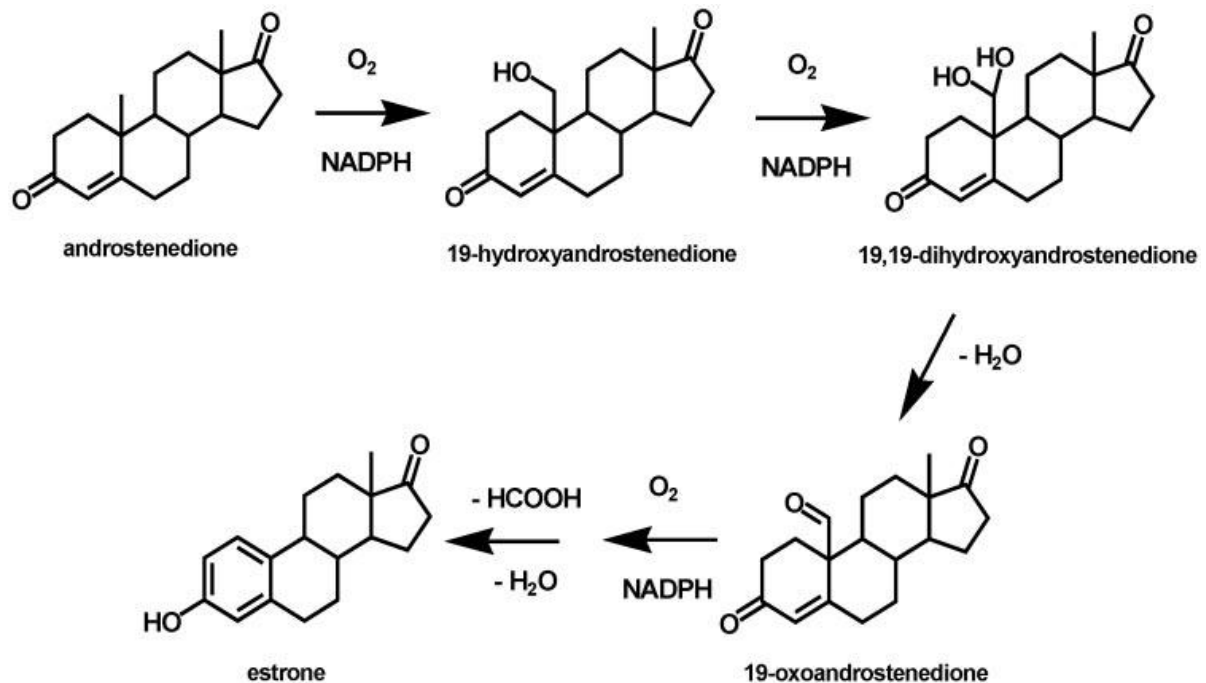


Figure 8 : Régulation de la synthèse des œstrogènes.

Chez la femme ménopausée, la synthèse ovarienne d'œstrogènes s'arrête. Il existe une synthèse extra-ovarienne dans les tissus périphériques par l'action de l'aromatase. (Simpson ER et al, 2000)

L'aromatase (Brueggemeier R et al, 2005) est un cytochrome enzymatique de la famille P450. Cette enzyme catalyse les androgènes en œstrogènes. Elle se situe au niveau du réticulum endoplasmique des cellules et est constituée de deux protéines. L'une est le cytochrome P450 qui permet de catalyser le passage de 19 carbones à 18

carbones et l'autre la NADPH cytochrome P450 réductase. Ceci conduit à une décarboxylation du carbone 19 et à une aromatisation du cycle A du stéroïde. Elle permet le passage de l'androstènedione en estrone et de la testostérone en œstradiol.



Source : Brueggemeier R, 2005

Cette aromatisation se produit dans plusieurs tissus comme la peau, l'os, le tissu adipeux, la glande mammaire normale ou pathologique.

Il a été montré qu'une activité aromatase est retrouvée dans le tissu mammaire tumoral d'où le rôle des œstrogènes dans la cancérisation mammaire. (De Cremoux P, 2009) (Simpson ER et al, 1994)

B. Œstrogènes et carcinogenèse

La première hypothèse émise sur l'action des œstrogènes dans le développement tumoral du cancer du sein a été décrite en 1836 par Sir Astley Cooper. (*Brock R, 1952*) A l'hôpital Saint Bartholomew de Londres, il a décrit un lien entre le développement du cancer du sein et le cycle menstruel.

1. Carcinogenèse liée au métabolisme des œstrogènes

La phase I (*Yager J et Davidson NE, 2006*) de ce métabolisme fait intervenir plusieurs enzymes notamment des cytochromes P 450 (1A1, 1A2, 3A et 1B1) pour catalyser l'œstradiol et l'œstrone en 2-hydroxycatecholœstrogène et en 4-hydroxycatecholœstrogène. Le cytochrome 1B1 est présent au niveau de la glande mammaire, des ovaires, de l'utérus et des glandes surrénales.

Ces métabolites forment ensuite des quinones par une réaction d'oxydoréduction qui entraîne la libération de radicaux libres. Les quinones formées ont des propriétés carcinogènes, elles forment avec l'adénine et la guanine de l'ADN des adduits. Ces adduits entraînent des mutations de l'ADN. De plus les radicaux libres accentuent le phénomène de mutations de l'ADN. L'accumulation de ces mutations contribue au développement du cancer du sein.

La phase II est un processus de détoxification pour assurer une protection vis-à-vis de ces espèces carcinogènes. Elle est très active dans le tissu mammaire en faisant intervenir différentes réactions comme une sulfonation, une méthylation par des catéchol méthyltransférases ou des réactions avec le glutathion pour produire des métabolites non toxiques.

2. Carcinogenèse impliquant les récepteurs aux œstrogènes

Les récepteurs aux œstrogènes font partie de la super famille des récepteurs nucléaires.

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes : le récepteur ER α découvert dans les années 1960 et le récepteur ER β découvert plus tardivement en 1996.

Ils possèdent comme ligands les trois œstrogènes mais avec des constantes d'affinités différentes. Par exemple l'œstradiol se lie 5 fois plus à l'ER α qu'à l'ER β .

Le récepteur ER α (Nilsson S et Gustafsson J-A, 2011) codé par le chromosome 6 a été découvert dans plusieurs tissus comme l'ovaire, l'utérus, la prostate, l'os, dans certaines régions du cerveau, dans le rein et dans la glande mammaire. Le récepteur ER β codé par le chromosome 14 se retrouve dans certaines régions du cerveau, la prostate, l'ovaire, l'utérus, le poumon et le sein.

Les récepteurs aux œstrogènes (Heldring N et al, 2007) (Deroo J et Korach KS, 2006) possèdent une même structure avec différents domaines. On distingue le domaine de liaison à l'ADN que l'on nomme DBD pour DNA-binding domain. Ce domaine est impliqué dans la reconnaissance de l'ADN et pour sa liaison au récepteur. La partie COOH terminale contient le site de liaison du ligand. Cette partie s'appelle LBD pour ligand-binding domain. Le domaine NH₂ est quant à lui un domaine variable.

Il existe de multiples voies résultant de l'activation des récepteurs aux œstrogènes aboutissant soit à une augmentation de la prolifération, soit à une inhibition de l'apoptose et donc à la cancérisation de la glande mammaire.

Le mécanisme le plus classique de l'action directe des œstrogènes au niveau de l'ADN nucléaire est la diffusion des œstrogènes dans la cellule puis sa liaison à des récepteurs spécifiques. Ce complexe ainsi formé se lie directement ou indirectement par des liaisons protéine-protéine aux éléments de réponse des œstrogènes (ERE). Ces séquences de réponse des œstrogènes se situent au niveau de régions régulatrices situées dans les régions promotrices des gènes de réponse aux œstrogènes. Par la suite, une association avec des facteurs de transcriptions, des

coactivateurs et des corépresseurs modifie l'expression des gènes en diminuant ou augmentant la synthèse ARNm et donc la production de protéines.

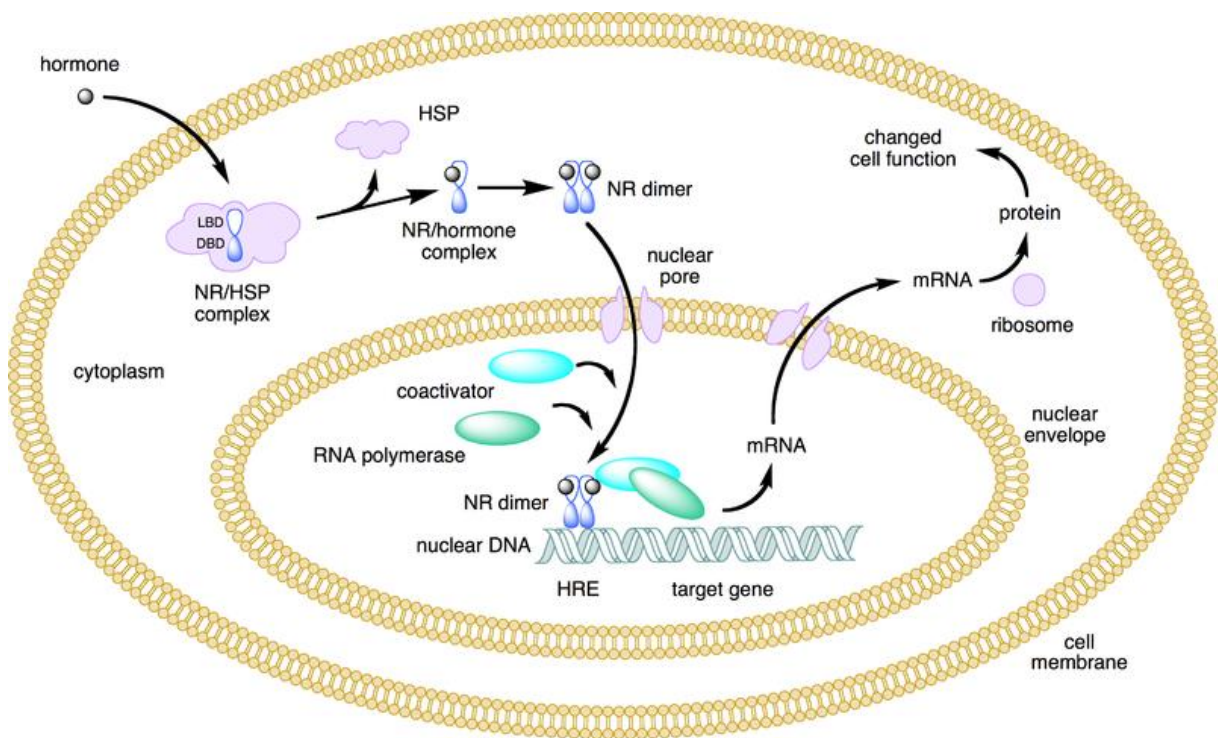


Figure 9 : Mécanisme des récepteurs aux œstrogènes

Parallèlement il existe un mécanisme d'activation indirecte des récepteurs aux œstrogènes. Cette activation est produite par des facteurs de croissance polypeptidiques comme l'EGF ou IGF1. L'activation résulte d'une phosphorylation des récepteurs par des tyrosine kinases en l'absence de ligand.

II. Différentes méthodes

Les méthodes sont fondées soit :

- sur le blocage de production d'œstrogènes d'origine gonadique par castration ou inhibition de l'axe hypothalamohypophysaire par rétrocontrôle négatif
- en agissant directement au niveau des récepteurs en bloquant leur activité par des anticœstrogènes.
- en inhibant la production périphérique des œstrogènes par antiaromatases

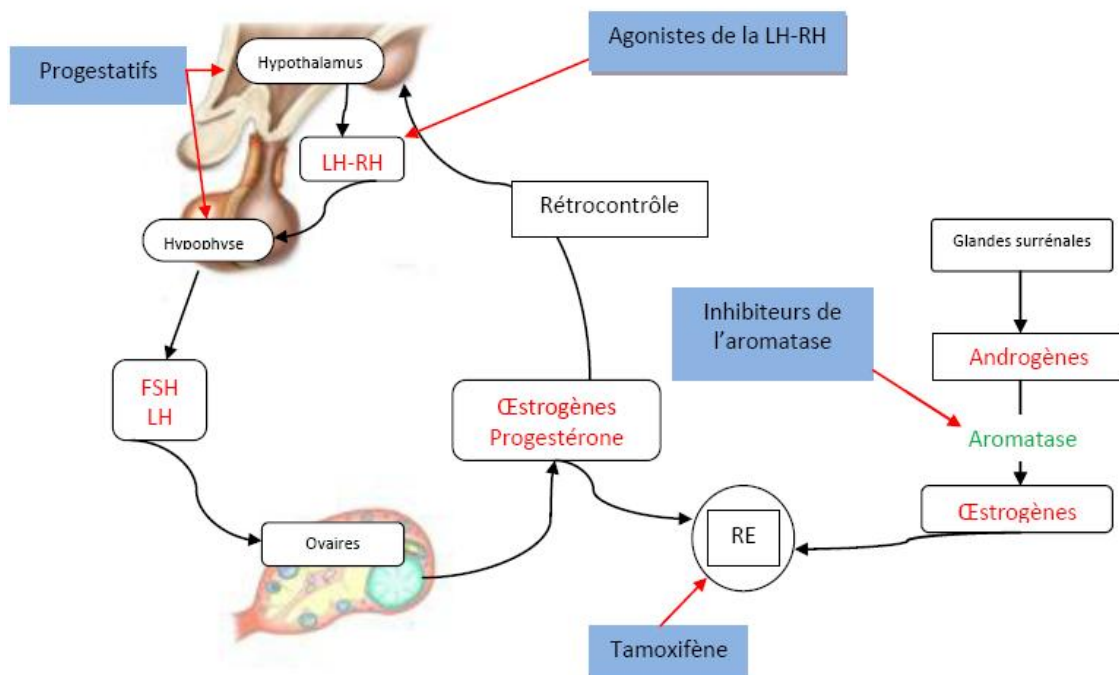


Figure 10 : Lieu d'action des molécules utilisées dans l'hormonothérapie.

A. Suppression de la production d'œstrogènes par les cellules gonadiques

- La suppression ovarienne par « castration » (*Dees EC et Davidson NE, 2001*) (*Sainsbury R, 2003*)

La méthode la plus ancienne repose sur l'ovariectomie.

C'est en 1886 que Georges Thomas Beatson, chirurgien à Glasgow met en évidence une relation entre cancer du sein et œstrogènes. En effet après avoir réalisé une ovariectomie chez une femme de 33 ans avec une tumeur volumineuse, il se rend compte, quatre mois après cette opération, qu'elle ne présente plus de signes locorégionaux. Cette patiente a survécu quatre ans et est décédée d'une maladie métastatique. Ce résultat a été confirmé par la suite par des opérations du même ordre. (*Beatson G, 1896*) (*Benson J, 2008*)

Cette opération, était responsable d'importantes morbidités et d'une mortalité exagérée. De par l'évolution des techniques de chirurgie, notamment la coelioscopie, le nombre de problèmes post opératoire a considérablement diminué.

De nos jours, cette méthode est très peu utilisée en France, voire abandonnée en raison de l'effet psychologique qu'elle induit et de par les alternatives qui se sont développées, notamment médicamenteuses.

- La suppression ovarienne par radiothérapie

Très développée dans les années 1930 en alternative à la chirurgie, elle aussi maintenant abandonnée en France. La méthode était facile et peu coûteuse mais les résultats dépendaient de la technique utilisée. Pour obtenir un arrêt de production d'œstrogènes par les ovaires il faut un délai de 3 à 6 mois. La toxicité à long terme a fait qu'elle est peu utilisée en France. (*Delozier T, 2010*)

➤ La suppression ovarienne par agonistes de la LH-RH

Comparé aux deux méthodes précédentes, la suppression ovarienne par agonistes de la LH-RH est une méthode réversible. (*Delozier T, 2010*)

Les agonistes agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une inhibition. Dans les premiers jours suivant l'administration, il y a tout d'abord une augmentation de sécrétion de LH et FSH mais ce phénomène est transitoire. Les récepteurs pour la LH-RH hypophysaires sont continuellement stimulés et totalement saturés et deviennent donc insensibles. C'est pourquoi il y a un arrêt de production de FSH et LH et donc arrêt de synthèse des hormones sexuelles.

Dans cette classe médicamenteuse, plusieurs molécules ont une AMM pour le cancer du sein. Comme ces molécules sont détruites par les sucs gastriques, on ne peut que les administrer par injection sous cutané ou en intramusculaire.

Ainsi, la leuproréline (Enantone®) est utilisée à la dose de 3.75mg par mois. Ce médicament possède une AMM dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique chez la femme en pré-ménopause en alternative à une castration par chirurgie ou par radiothérapie. La posologie est d'une injection en sous cutanée ou en intramusculaire tous les quatre semaines.

La goséréline (Zoladex®) est aussi utilisée dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant chez la femme en pré-ménopause. La posologie est d'un implant de 3.6 mg en injection sous-cutanée au niveau de la paroi abdominale tous les 28 jours.

➤ La suppression ovarienne par progestatifs

Les progestatifs ont un effet anti-œstrogénique, c'est pourquoi on peut les utiliser dans le traitement du cancer du sein. En effet, lors de l'administration de progestatif on bloque la synthèse d'œstrogènes par un effet de rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il y a notamment l'acétate de mégestrol Mégace® qui possède une AMM dans le traitement du cancer du sein. (HAS)

Cette molécule est indiquée en traitement palliatif, en seconde ligne chez des patientes ménopausées ayant un cancer hormono-dépendant métastatique. La dose recommandée est de 160 mg par jour soit un comprimé. Il peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas. Il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses notamment avec les inducteurs enzymatiques qui diminuent l'efficacité de la molécule. Il existe aussi une précaution d'emploi avec les antidiabétiques car le mégestrol a un effet diabéto-gène d'où une surveillance plus accrue de l'équilibre du diabète par les glycémies.

Les effets secondaires de cette méthode par castration sont une baisse de la libido, un risque d'ostéoporose, des bouffées de chaleurs.

B. Blocage de l'activité des œstrogènes au niveau des récepteurs hormonaux tumoraux : hormonothérapie compétitive

Il existe des anti-œstrogènes purs comme le fluvéstrant Faslodex® ayant obtenu une AMM dans le cancer du sein en 2004. (HAS) Il s'agit de la dernière molécule mise sur le marché en matière d'hormonothérapie. Il agit comme un antagoniste au niveau du récepteur des œstrogènes situé au cœur des cellules cancéreuses. Il bloque les récepteurs et les élimine. Il possède une affinité 100 fois supérieure pour les récepteurs aux œstrogènes que le tamoxifène. De plus il a un avantage que n'a pas le tamoxifène ; il n'a pas d'action agoniste partielle, donc pas d'effet indésirable au niveau de l'endomètre.

Il est destiné à être utilisé dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé ou métastasé chez les femmes post ménopausées dont le cancer a progressé au cours de précédents traitements par hormonothérapie comme le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase.

La posologie recommandée est de 500 mg administrée par deux injections intramusculaire à J1-J15-J30 le premier mois puis tous les mois (*Estévez L et al, 2013*).

Un autre anti-œstrogènes, le tamoxifène (*Rosenbaum H, 2008*) entre dans la classe thérapeutique des SERMS (=Selective Estrogen Receptor Modulators)

Il s'agit de molécules non stéroïdiennes capables de se fixer sélectivement aux récepteurs aux œstrogènes pour en moduler la réponse.

Il existe trois générations de SERMS mais seule la 1^{ère} génération est utilisée dans le cancer du sein.

Le tamoxifène Nolvadex® fait partie de cette 1^{ère} génération.

Il est utilisé depuis les années 1970 dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante.

Non seulement il bloque les récepteurs aux œstrogènes, mais il inhibe aussi la formation de certains facteurs de croissance impliqués dans la croissance tumorale comme l'IGF1, le TGF α et l'EGF médiés par les estrogènes. Il possède aussi une petite activité agoniste des récepteurs aux œstrogènes, ce qui est bénéfique pour prévenir la déminéralisation osseuse, mais qui est aussi délétère car on observe une augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre et des accidents thromboemboliques.

Le tamoxifène se lie spécifiquement aux récepteurs aux œstrogènes. Ces récepteurs se dimérisent et forment un complexe avec l'ERE sur l'ADN des cellules tumorales. L'effet principal du tamoxifène est de bloquer les cellules tumorales en phase G1 au niveau du cycle cellulaire de division.

Son effet anti œstrogénique est important au niveau du sein, du vagin et du système nerveux. Son action agoniste partielle se retrouve plutôt au niveau de l'os, de l'endomètre et du foie.

Le tamoxifène est considéré comme une prodrogue. Il nécessite une biotransformation catalysée par deux enzymes pour donner des métabolites actifs et inactifs. Ces enzymes sont des cytochromes Cyp450 incluant plusieurs sous familles.

Les premiers métabolites formés sont le N-diméthyl-tamoxifène et le 4-hydroxytamoxifène. Ces métabolites sont ensuite pris en charge par une autre enzyme pour donner le 4-hydroxy-N-diméthyl-tamoxifène appelé endoxifène. La principale enzyme intervenant est le Cyp 2d6. De là proviennent des interactions médicamenteuses avec la fluoxétine et la paroxétine qui sont de puissants inhibiteurs de cette enzyme. (De Cremoux P, 2004)

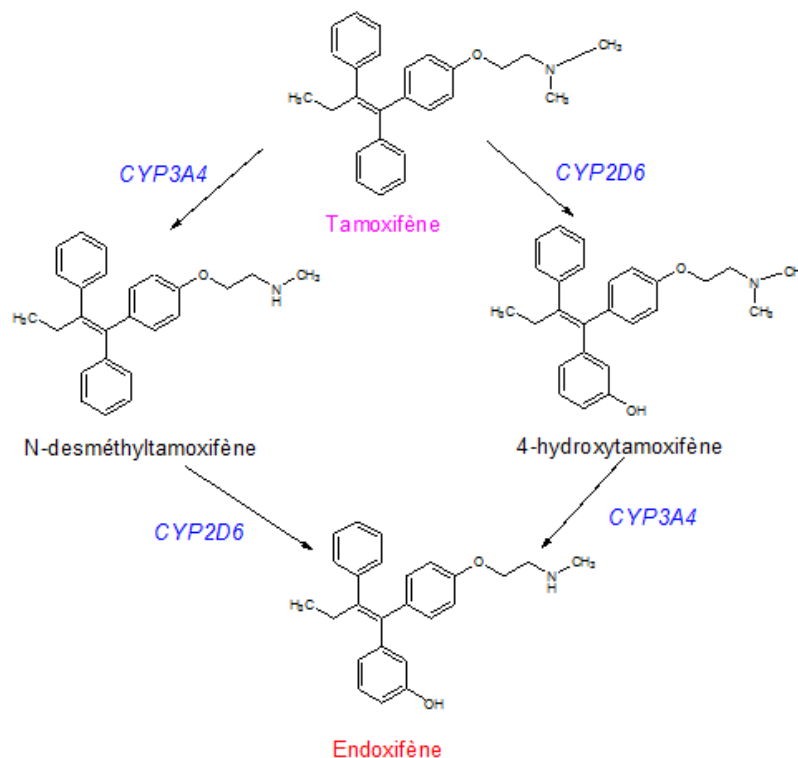


Figure 11 : Métabolisme du tamoxifène.

L'endoxifène et le 4-hydroxy-tamoxifène ont une affinité plus élevée pour le récepteur aux œstrogènes que le tamoxifène.

Ensuite ces métabolites du tamoxifène sont éliminés de l'organisme par le foie par les voies de la glucuronidation et de la sulfoconjugaison. (Higgins MJ , 2010)

L'indication du tamoxifène est le traitement adjuvant des cancers du sein chez les femmes non ménopausées présentant des tumeurs portant des récepteurs œstrogéniques. La posologie est actuellement de 20 mg/j pendant 5 ans en situation adjuvant. Une étude ATLAS montre qu'il est possible d'administrer le tamoxifène pendant 10 ans. (Davies C et al, 2012)

Il possède également une AMM pour des stades localement avancés ou métastatiques.

Il est contre indiqué lors de grossesse, d'allaitement et d'hypersensibilité à la molécule. De part ces effets tératogènes chez l'animal, une contraception efficace ne faisant pas appel à un dérivé œstrogénique doit être mise en place. (Thériaque)

Lors d'une association avec des antivitamines K, il faut une surveillance plus accrue car il peut y avoir une potentialisation de l'effet anticoagulant par une diminution de leur métabolisme nécessitant une diminution de posologie.

De part ces effets indésirables, une patiente avant tout traitement, doit effectuer un bilan gynécologique complet.

Au cours du traitement une surveillance sera mise en place notamment gynécologique, clinique, biologique à la recherche d'une hypertriglycéridémie.

Une autre molécule dérivant chimiquement du tamoxifène a une AMM dans le cancer du sein : le torémifène Fareston®. Il est très peu utilisé en thérapeutique (Thériaque) (Rosenbaum H, 2008) et est indiqué dans les cancers du sein hormonodépendants à un stade avancé chez la femme ménopausée. Son action est la même que son cousin le tamoxifène. Sa posologie est de 60 mg par jour, soit un comprimé. Les contre indications à respecter sont une association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT comme les antiarhythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), des antiarhythmiques de classe II (amiodarone, sotalol), des neuroleptiques (halopéridol, phénothiazine, sultopride).

C. Suppression de la production d'œstrogènes par des cellules périphériques : les antiaromatases. (cf partie 3).

III. Indications de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement qui a pour but de s'opposer aux hormones naturelles féminines, et non pas comme le dit l'étymologie un traitement à base d'hormone. Comme nous venons de le voir les estrogènes promeuvent la croissance tumorale au niveau de la glande mammaire par l'intermédiaire de récepteurs. C'est pourquoi il faut empêcher leur action.

L'hormonothérapie n'est proposée que chez des patientes dont la tumeur est porteuse de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Ce sont des tumeurs dites hormonodépendantes.

Dans le cancer du sein, environ 80 % des tumeurs sont hormonodépendantes. On exprime cette hormonodépendance par le sigle RH+ qui se décline en RE+/RP+ ou RE+/RP-. Si la tumeur est RH-, elle ne possède aucun des deux types de récepteurs et il s'agit d'une non-indication de l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie peut être aussi bien proposée à des femmes ménopausées ou non. La différence est qu'on ne proposera pas les mêmes classes de médicament d'hormonothérapie. Chez des femmes ménopausées, il sera administré préférentiellement des antiaromatases, le tamoxifène pouvant être proposé dans certains cas. Alors que chez des femmes non ménopausées on initiera un traitement par tamoxifène.

L'hormonothérapie peut être proposé soit :

- en traitement néo-adjuvant, avant la chirurgie en option lorsque la tumeur est fortement hormonodépendante chez des personnes âgées en utilisant un inhibiteur de l'aromatase

- en traitement adjuvant. Avant la ménopause le standard est tamoxifène pendant cinq ans. Après la ménopause les recommandations sont les antiaromatases pendant cinq ans.

- en traitement métastatique : en l'absence de facteurs de mauvais pronostic en 1^{ère} ligne

L'hormonothérapie a pour but de diminuer :

- les récurrences locales du sein atteint
- le risque d'atteinte de l'autre sein
- le risque d'extension général.

Les antiaromatases

Plusieurs générations d'antiaromatases ont été développées avec amélioration de la spécificité et de l'inhibition de l'aromatase. Trois générations se sont succédées. De nos jours, il n'y a plus que la troisième génération qui est utilisée dans le traitement du cancer du sein.

De part leur structure chimique, on peut distinguer deux groupes d'antiaromatases. On retrouve les inhibiteurs de l'aromatase (IA) de type I ou stéroïdiens et les IA de types II ou non stéroïdiens.

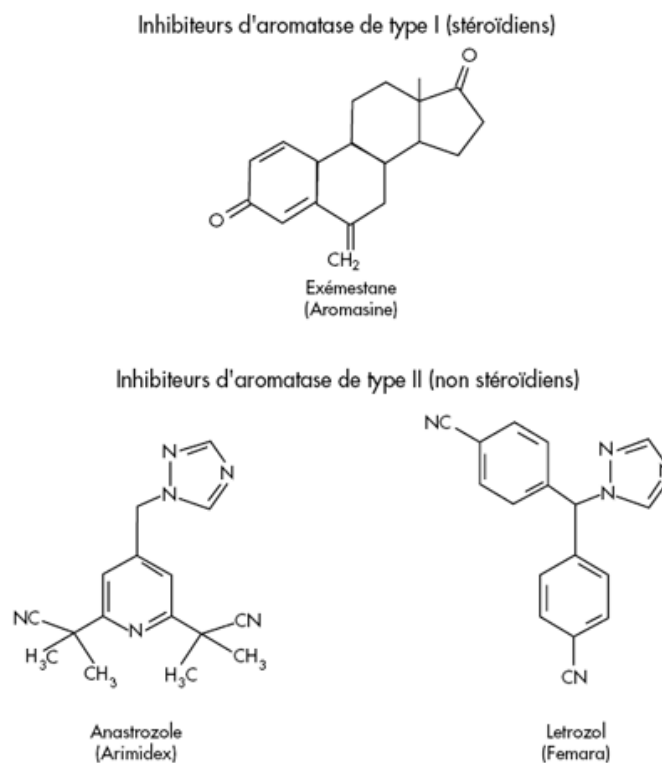


Figure 12 : Les différents inhibiteurs de l'aromatase.

source: Jordan VC. Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. Steroids.2007

Les IA de type I (stéroïdiens) sont des analogues du substrat (androstènedione) avec une structure androgénique. Ils se lient à l'aromatase de façon covalente et irréversible. Ces IA sont reconnus par le site actif de l'enzyme et entrent en compétition avec les substrats naturels à savoir les androgènes. A la suite de leur liaison, les IA sont catalysés en substrats intermédiaires qui à leur tour forment une liaison covalente avec l'enzyme. Cette liaison rend l'aromatase inactive et par conséquent inhibe la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Ils sont désignés comme des inhibiteurs suicides.

Les IA de type II (non stéroïdiens) sont quant à eux des substrats ne formant pas de liaisons covalentes avec l'enzyme. Ils occupent le site de liaison des androgènes bloquant ainsi leur fixation à l'enzyme. Ce mécanisme est réversible à tout moment.

Ces inhibiteurs qu'ils soient de type I ou de type II entraînent une diminution très importante de la synthèse d'œstrogènes. Selon des études, la diminution serait d'environ 96 à 99 % de l'activité de l'aromatase.

La privation œstrogénique n'est pas spécifique aux cellules tumorales mammaires mais aussi sur d'autres tissus cibles des œstrogènes ce qui peut déclencher des effets secondaires. (Lesur A, 2006)(De Cremoux P, 2009b)(De Cremoux P, 2000c)

	1 ^{ère} génération	2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération
	(non sélectifs)		
Stéroïdiens		Formestane Lentaron® arrêt de commercialisation en 2002	Examestane Aromasine®
Non stéroïdiens	Aminogluthémide Orimétène® arrêt de commercialisation en 2005	Fadrozole (non approuvé en France)	Anastrozole Arimidex® Létrozole Fémara®

Tableau 2 : Classification des inhibiteurs de l'aromatase.

L'IA de première génération, non stéroïdien a été représenté par l'aminoglutéthimide Orimètène® (*Theriaque*) qui n'est plus commercialisé depuis 2005 en France.

Il possédait une AMM depuis 1982 pour traitement du cancer du sein hormonodépendant métastasé post ménopausique avec des récepteurs hormonaux positifs. La posologie variait de 500 à 1000 mg par jour répartie en 3 à 4 prises.

L'Orimètène agissait au niveau surrénalien en bloquant la synthèse des stéroïdes et au niveau périphérique et tumoral où il bloquait l'activité de l'aromatase.

Du fait de sa non spécificité, il bloquait aussi la synthèse des hormones cortico-surréaliennes. Chez des femmes traitées pour un cancer du sein, on devait en plus administrer de l'hydrocortisone pour contre balancer cet effet de blocage. (*De Cremoux P, 2000c*).

La deuxième génération d'IA est constituée du formestane Lentaron®.(HAS) Il a obtenu l'AMM en 1994 pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée, après échec ou intolérance au tamoxifène.

La posologie recommandée était de 250mg tous les 15 jours en injection intramusculaire profonde. Il possédait une bonne tolérance, meilleure que celle de l'Orimètène.

Sa commercialisation a été arrêtée en 2002 car ce médicament possédait trop d'effets indésirables.

Puis est arrivé la troisième génération d'IA qui sont plus spécifiques. Cette catégorie est représentée par l'exémestane (Aromasine®), le létrozole (Femara®) et l'anastrazole (Arimidex®). (HAS)

Ils ont été développés depuis les années 1990. Le premier à avoir obtenu une AMM dans le cancer du sein est le létrozole, le 24 juillet 1996 par le laboratoire Novartis. Tout juste après, le 27 décembre 1996 le laboratoire Astrazeneca commercialise l'anastrazole. Enfin le 19 novembre 1999, l'exémestane obtient à son tour son AMM dans le cancer du sein.

I. Intérêts des anti-aromatases

Ces IA ont montré leur supériorité par rapport au tamoxifène dans de nombreuses études randomisées lors d'un traitement adjuvant chez la femme ménopausée. Un traitement adjuvant consiste en son administration après le traitement de première ligne ou principal pour aider à réduire le risque de récurrence.

Deux études concernent les IA d'emblée en traitement adjuvant : l'étude ATAC et l'étude BIG 1-98.

L'étude ATAC (*Cuzick J et al, 2010*) (*Petit T et Tannock I, 2009*) (*Gnant M, 2010*) (*Guastalla JP, 2006*) (arimidex, tamoxifen, alone or combination), la première à être réalisée est la plus importante de par le nombre de malades inclus. Le recrutement des patientes a commencé en 1996 pour se finir en mars 2000. Elle démontre que l'anastrazole (Arimidex®) possède un risque de récurrence tumoral moindre qu'avec le tamoxifène.

Cette étude comporte 3 bras de traitement réalisé en double aveugle :

- le bras de référence : tamoxifène 20 mg/j pendant 5 ans
- un premier bras expérimental : anastrozole 1 mg/j pendant 5 ans
- un deuxième bras expérimental : tamoxifène et anastrozole pendant 5 ans.

Cette étude a été réalisée sur 9 336 patientes dont 35% des patientes avait une atteinte ganglionnaire, 22% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. 3 316 patientes sont incluses dans le bras de référence tamoxifène, 3 125 dans le bras anastrozole et 3 125 dans le bras tamoxifène + anastrozole.

L'objectif de cette étude est de calculer la survie sans maladie. Pour réaliser cela on inclut les rechutes locales ou les rechutes métastatiques, les nouveaux cas de cancer controlatéral, les lésions mammaires in situ et l'ensemble des décès.

Une première analyse a été réalisée après 33 mois. Cela a permis de démontrer qu'il n'y avait aucun intérêt d'associer le tamoxifène à l'anastrazole puisqu'il n'y avait pas

d'amélioration de la survie entre ce bras et le bras de référence. C'est pourquoi ce bras a été supprimé de l'étude. Cela peut s'expliquer par le fait que le tamoxifène sature les récepteurs et exerce une activité agoniste partielle. L'étude a été poursuivie avec les 6 421 patientes déjà incluses dans les deux bras de monothérapie.

Par la suite, une deuxième analyse est faite après 68 mois de traitement. On remarque alors que l'anastrozole possède une amélioration significative de la survie sans récurrence (575 événements avec l'anastrozole versus 651 avec le tamoxifène, (OR = 0.87, $p=0.01$) par rapport au tamoxifène et une diminution significative des rechutes locales et des rechutes métastatiques.

Une troisième analyse a été faite après 100 mois. Cette analyse confirme les résultats de la deuxième analyse avec une amélioration de la survie sans maladie. (OR = 0.85, $p=0.003$)

10 ans après la fin du recrutement, les constats confirment les résultats précédents. On observe une réduction des récurrences de 4.3% versus 2.7% après 5 ans de suivi.

5 ans de traitement par anastrozole réduit le risque de récurrence à 10 ans par rapport au tamoxifène.

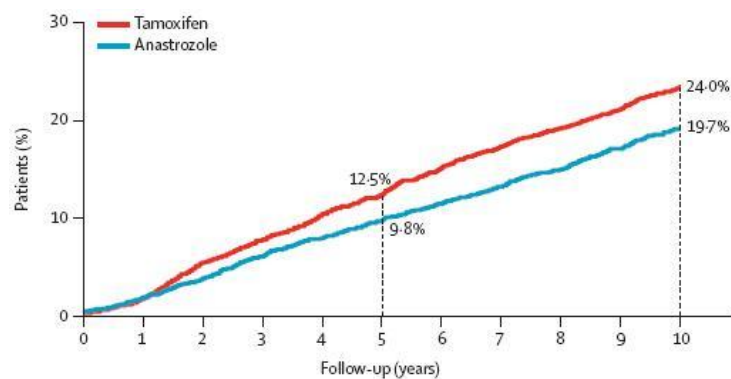


Figure 13 : Nombre de patientes ayant une récurrence.

Source : Cuzik J, 2010.

En conclusion de cette étude, on peut dire que l'anastrazole possède une supériorité au tamoxifène en termes de survie sans récurrence, de diminution de cancer controlatéral, d'augmentation du délai de rechutes locales et métastatiques.

Par contre, le nombre de décès est diminué de façon non significative et il n'y a pas d'amélioration de la survie globale par rapport au tamoxifène.

C'est sur ces résultats que le traitement par IA devient le traitement standard en adjuvant chez des femmes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs.

Une deuxième étude permet de comparer le tamoxifène à un IA, le létrozole Femara®.

L'étude BIG (*Crivellari D et al, 2008*) (*Petit T et Tannock I, 2009*) (*Coates AS et al, 2007*) est une étude randomisée en double aveugle comportant quatre bras de traitement :

- le bras de référence : tamoxifène 20 mg/j pendant 5 ans
- le premier bras expérimental : létrozole 2.5 mg/j pendant 5 ans
- le deuxième et troisième bras expérimental : traitement séquentiel tamoxifène suivi de létrozole ou létrozole suivi de tamoxifène

Cette étude a été réalisée sur 8010 patientes. Toutes ces patientes possédaient une tumeur hormonodépendante. Une atteinte ganglionnaire était présente chez 43% des patientes et 25% des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

L'objectif de cette étude est de suivre la survie sans maladie en prenant en compte dans ce cas les récurrences locales, les récurrences métastatiques, les cancers du sein controlatéral, l'apparition de tout autre cancer et l'ensemble des décès.

Les premiers résultats sont publiés après un recul médian de 51 mois pour la comparaison du létrozole au tamoxifène avec 4933 patientes incluses pour ces 2 bras

de monothérapie. Les patientes traitées par létrozole ont une augmentation significative de la survie sans maladie (OR=0.82, p=0.007). De même que pour l'étude ATAC, il n'y a pas de différence significative sur la survie globale en faveur de l'IA.

D'autres études sont réalisées en mode séquentiel c'est à dire qu'on test les IA en relais après 2-3 ans de tamoxifène. Ces sont les études BIG 1-98 pour le létrozole, TEAM (*Van de Velde C et al, 2011*) pour l'exémestane, ABCSG 8 pour l'anastrozole.

En conclusion des ces études, on montre que l'introduction d'IA permet de retarder le délai de survenue des métastases et de cancer du sein controlatéral le tout associé à un gain de survie sans maladie.

Trois autres études sont réalisées pour les IA en prolongation à 5 ans de tamoxifène. On retrouve comme études, MA 17 pour le létrozole qui montre une augmentation de la survie globale, ABCSG 6a pour l'anastrozole et NSABP B33 pour l'exémestane.

Ces études permettent de montrer qu'une poursuite de l'hormonothérapie par un IA réduit considérablement le risque de rechutes locales et métastatiques.

En conclusion de toutes ces études, il en ressort que les IA, lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement d'hormonothérapie du cancer du sein, apportent une amélioration de la survie sans maladie par rapport au tamoxifène. Ceci chez des femmes ménopausées possédant des récepteurs hormonaux positifs.

Par contre, les IA n'apportent pas de différence significative en termes de survie globale.

D'autres essais cliniques de prévention sont en cours (*site internet e-cancer.fr*) comme l'étude IBIS II qui vise à comparer le tamoxifène et l'anastrozole chez des femmes ayant un cancer du sein opéré. Il y a deux groupes, l'un où les patientes prendront un comprimé de tamoxifène 20mg et l'autre où les patientes prendront un comprimé d'anastrozole 1mg pendant 5 ans. Ceci est une étude randomisée réalisée en double aveugle. Les inclusions à cet essai sont closes depuis le 15 mai 2012.

Des études sont aussi réalisées pour évaluer l'intérêt des antiaromatases en chimio-prévention. C'est-à-dire qu'on administre un IA chez des femmes ménopausées ayant un haut risque de développer un cancer du sein : essai LIBER (*Pujol P et al, 2012*)

Aux USA, l'hormonothérapie préventive est déjà autorisée pour les molécules comme le tamoxifène (Nolvadex®) et le raloxifène (Evista®). Ces molécules sont administrées chez des femmes présentant de haut risque de développer un cancer du sein.

Une étude NCIC CTG MAP.3 est menée avec l'exémestane (Aromasine®). Cette étude comporte deux bras de traitement :

- un bras de référence : placebo pendant 5 ans
- un bras expérimental : exémestane 25 mg/jour pendant 5 ans

L'objectif de cette étude est d'observer l'incidence de développer un cancer invasif. Par la même occasion, les effets indésirables engendrés par cette molécule seront suivis.

Après 3 ans de suivi, les résultats sont en faveur de l'exémestane. En effet dans le groupe traité par l'exémestane on observe une incidence annuelle de 0.19 versus 0.55 dans le groupe placebo. Ce qui signifie que l'exémestane en préventif permet d'éviter le développement de cancer invasif.

En ce qui concerne la tolérance de l'exémestane, on observe plus d'effets indésirables dans ce groupe que dans le groupe placebo. Les effets indésirables rapportés sont plus de bouffées de chaleur, de fatigue, de douleurs articulaires, d'insomnies.

En conclusion de cette étude, l'exémestane permet de diminuer significativement l'incidence des cancers invasifs en prévention chez des femmes à haut risque de développer un cancer du sein, mais il faut évidemment un recul plus important pour estimer le bénéfice/risque de cette molécule en préventif. (*Goss P et al, 2011*)

II. Indications des IA

Ils sont prescrits chez des femmes ménopausées pour une durée de 5 ans. S'il existe une intolérance à cette classe, un switch vers le tamoxifène est possible.

Après 2 à 3 ans de tamoxifène, il est recommandé de passer à un IA.

Pour des femmes ayant un envahissement ganglionnaire et qui ont pris 5 ans de tamoxifène, il est souhaitable d'administrer pour 2,5 ans un IA.

Avec le temps, les AMM initiales ne sont plus d'actualité, les médecins se basent sur études cliniques récentes pour choisir la meilleure stratégie thérapeutique. Le congrès de San Antonio de 2010 a montré que tous les inhibiteurs de l'aromatase sont équivalents.

De plus, les antiaromatases peuvent s'utiliser lors d'un traitement néo-adjuvant c'est-à-dire avant une chirurgie. De ce fait, la tumeur peut être réduite et ainsi on peut proposer à la patiente un traitement conservateur qui a de nombreux avantages notamment sur le plan psychologique.

III. Mode d'administration

Les IA s'administrent à raison de un comprimé par jour, pris avec un grand verre d'eau. Ils se prennent à n'importe quel moment de la journée mais toujours à la même heure pour ne pas risquer de l'oublier.

En cas d'oubli, il convient de prendre la dose oubliée durant la journée. Mais si l'oubli est constaté le lendemain, il ne faut pas doubler la prise car ces molécules possèdent des demi-vies longues.

Les IA s'administrent pendant une durée de 5 ans.

IV. Contre indications

Les contre-indications sont peu nombreuses et relèvent du bon sens. Les IA sont contre indiqués :

- en cas d'hypersensibilité à la molécule
- chez la femme non ménopausée
- lors d'une grossesse ou en cas d'allaitement
- l'aménorrhée récente

De plus, les IA n'ont pas d'interactions médicamenteuses mais ne doivent pas être administrés en même temps que des traitements contenant des œstrogènes (traitement substitutif de la ménopause, plantes œstrogène- like comme le lin, le soja, le trèfle rouge, la sauge). Il s'agit d'une contre indication absolue.

V. Resistance à l'hormonothérapie.

La résistance à l'hormonothérapie devient un véritable problème dans la prise en charge thérapeutique de la patiente. Cette résistance est soit acquise depuis le début du traitement donc la patiente ne répond pas du tout au traitement, soit après un temps de réponse plus ou moins long. La résistance qui se développe met donc en échec le traitement initialement prévu. Tout cela a pour conséquence un frein à la guérison et entraîne une augmentation de la mortalité.

Pour enrayer cette résistance à l'hormonothérapie, plusieurs études sont menées. Deux actions sont possibles :

- recherche de biomarqueurs permettant de prédire la résistance à l'hormonothérapie en étudiant la génétique des cellules cancéreuses
- association de plusieurs molécules ayant pour but de se potentialiser.

La résistance à ces traitements peut être due à plusieurs mécanismes (*De Cremoux P et al, 2010 b*)

- modification structurelle des récepteurs aux œstrogènes
- amplification des récepteurs aux facteurs de croissance : HER2 ...
- altération du métabolisme des médicaments : le tamoxifène est métabolisé en drogue active par le cytochrome Cyp 2D6. Il existe chez des patientes des variations alléliques de ce gène modifiant ainsi l'activité de cette enzyme pouvant la rendre inactive.

Une étude de phase 2 testant l'association de l'exémestane + fluevestrant a été menée chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein hormonodépendant avancé. Pour rappel, l'exémestane est un inhibiteur de l'aromatase de type I c'est-à-dire stéroïdien, irréversible. Le fluevestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux œstrogènes.

Cette étude a pour but de déterminer la proportion de patientes sans progression de la maladie après 6 mois de traitement par ces deux molécules. Après 6 mois de traitement, les résultats sont mauvais puisque 50% des patientes ont une progression de la maladie. Ce résultat est similaire lors de l'administration seule de ces deux molécules. En conclusion, l'association exémestane+ fluevestrant ne sert pas à améliorer la survie sans progression et donc n'a aucun intérêt thérapeutique. (*Mrózek E et al, 2012*)

L'étude BOLERO 2 (*Baselga J et al, 2012*), association de deux molécules, exémestane + everolimus, évalue l'efficacité et la sécurité de cette thérapeutique.

Pour rappel, l'exémestane est un inhibiteur de l'aromatase de type I c'est-à-dire stéroïdien, irréversible. Ce médicament est proposé en deuxième ligne de traitement adjuvant. L'éverolimus (Afinitor®) est un inhibiteur des tyrosines kinases. Ces protéines sont impliquées dans la croissance cellulaire et dans leurs divisions. En bloquant les tyrosines kinases, la division cellulaire s'arrête ainsi que la croissance tumorale.

Cette étude est proposée aux patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé hormonodépendant HER2-, résistant aux traitements de première ligne (létrozole ou anastrozole). La résistance est définie comme :

- la récurrence de la maladie pendant ou au cours des 12 mois après la fin du traitement adjuvant

- ou la progression de la maladie pendant ou au cours du mois après la fin du traitement pour la maladie avancée.

L'étude est composée de deux bras :

- un groupe de patientes recevant exémestane + éverolimus

- l'autre recevant exémestane + placebo.

Le résultat de cette étude est une amélioration significative de la survie sans progression dans le groupe exémestane + éverolimus par rapport au groupe placebo + exémestane.

Les effets indésirables rapportés lors de cette étude sont ceux observés lors de l'administration d'éverolimus seul. On cite des diarrhées, de la fatigue, de la fièvre, une hyperglycémie.

Une autre étude comparant l'association létrozole + lapatinib est menée chez des femmes développant une résistance à l'hormonothérapie. Pour mémoire le létrozole (Fémara®) est un inhibiteur de l'aromatase de type II proposé en traitement adjuvant chez des femmes ménopausées ayant un cancer hormonodépendant. Le lapatinib (Tyverb®) est un inhibiteur des tyrosine kinases.

Cette étude (*Schwartzberg L et al, 2010*) concerne les patientes ménopausées ayant un cancer du sein hormonodépendant, exprimant HER2 et métastatique, développant une résistance aux traitements hormonaux antérieurs.

L'étude est divisée en deux groupes :

- un groupe recevant létrozole + lapatinib
- l'autre recevant létrozole + placebo

Le but de cette étude est d'analyser l'efficacité de cette association sur la survie sans progression.

Les résultats de cette étude montrent de façon significative une amélioration de la survie sans progression pour le groupe létrozole + lapatinib par rapport au groupe létrozole + placebo. Le risque de progression de la maladie diminue de 29% dans le groupe létrozole + lapatinib.

VI. Tolérance des antiaromatases

Lors du 34^{ème} symposium de San Antonio qui s'est tenu le 9 décembre 2011, une étude confirme que la tolérance des IA n'est pas acceptable. Les résultats de cette étude sont édifiants. En effet, près de un tiers des femmes (36%) traitées par un IA arrêtent spontanément la prise de leur médicament avant quatre ans de traitement et 10% arrêtent leur traitement avant deux ans. Ce sont les effets indésirables causés par cette classe de médicaments qui en seraient la première cause. Ce qui est rapporté sont des douleurs articulaires très importantes, des bouffées de chaleur, une diminution de la libido et une fatigue anormale.

De part leur mécanisme d'action, la privation œstrogénique, les IA provoquent des effets indésirables plus ou moins ressentis et plus ou moins bien supportés par les patientes. Mais le bénéfice/risque qu'apportent ces IA est très acceptable.

A. Effet sur l'os et risque ostéoporotique

L'os est un tissu qui est en constant renouvellement grâce aux ostéoblastes qui permettent la synthèse de la trame osseuse et les ostéoclastes qui la dégradent.

Avant la ménopause, il y a un équilibre parfait mais après, les ostéoclastes sont majoritairement actifs ce qui entraîne un risque d'ostéoporose.

Les œstrogènes jouent un rôle dans le métabolisme osseux, ils promeuvent l'activité des ostéoblastes et inhibent l'activité ostéoclastique. De même que les œstrogènes influencent la production et les effets des hormones calciotropes. Ces hormones ont un rôle dans la fixation du calcium sur les os. *(Ribot C et al, 2006)*

Lors de l'administration des IA, on crée une carence œstrogénique donc un risque encore plus élevé de développement d'une ostéoporose et donc une augmentation du risque de fracture chez des femmes déjà en carence œstrogénique suite à la ménopause. *(McCaig F et al, 2010)*

Des études ont été réalisées pour évaluer les risques d'ostéoporose avec les différentes molécules. Pour évaluer ce risque, on mesure la DMO, les marqueurs sanguins du remodelage osseux (PAL, calciurie, télépeptides, hydroxyproline) ainsi que le nombre de fractures.

Toutes ces études, ATAC (anastrozole versus tamoxifène) BIG 1-98 (létrozole versus tamoxifène) MA.17 (létrozole versus placebo) IES (exémestane versus tamoxifène) confirment l'augmentation du risque d'ostéoporose. *(Trémollière F, 2009) (Dent SF et al, 2011)*

Avant l'instauration d'un traitement par IA, une évaluation du risque fracturaire s'impose. Cela passe par une mesure de la DMO plus une recherche des facteurs de risques (antécédent de fracture, antécédent familiaux d'ostéoporose) et une mesure des marqueurs de la résorption osseuse.

Pour des femmes ayant un risque élevé de fracture avec une DMO diminuée, la mise en route d'un traitement préventif apparaît utile au moins pour la durée du traitement par IA. *(Van Poznak C et al, 2010)*

Pour des femmes ayant une DMO normale, la prévention par un biphosphonate du risque d'ostéoporose s'étudie au cas par cas en fonction des facteurs de risques et du niveau du remodelage osseux. Pour ces femmes n'ayant pas de prévention, une

réévaluation du risque fracturaire sera faite à 12-18 mois pour éventuellement mettre en place un traitement.

Les biphosphonates ayant une AMM pour la prévention du risque fracturaire sont l'alendronate Fosamax® et le risédronate Actonel® qui se prennent par voie orale. Un autre s'administre en injection : le zolédronate Aclasta®.

Plusieurs études montrent l'efficacité de ces biphosphonates en prévention de l'ostéoporose induite par les IA. (*Lester J-E et al, 2008*)(*Brufsky A et al, 2008*)

A côté des biphosphonates, les mesures hygiéno-diététiques sont très importantes pour limiter le risque d'ostéoporose. Cela passe notamment par une activité physique régulière adaptée à la capacité de la patiente, un apport calcique suffisant ainsi que par une supplémentation en vitamine D. (*Trémollières F, 2009*) (*Markopoulos C et al, 2010*) (*Prieto-Alhambra D et al, 2011*)

B. Effets articulaires

Des études (étude ATAC et BIG1-96) montrent que les manifestations articulaires sont plus importantes lorsque les patientes prennent des antiaromatases que lorsqu'elles prennent du tamoxifène. Sous tamoxifène, les douleurs articulaires sont mieux tolérées et n'altèrent pas la qualité de vie. (*The BIG 1-98 Collaborative Group et al, 2009*) (*The ATAC Trialists' Group et al, 2008.*)

Ces douleurs articulaires peuvent être à l'origine de l'arrêt prématuré du traitement ou sa mauvaise observance.

Les douleurs observées sont très variées. On distingue des douleurs type inflammatoires, articulaires avec notamment des arthroses digitales, des coxarthroses, des gonarthroses. D'autres patientes vont se plaindre de gonflement des mains avec un enraidissement. Des douleurs peuvent apparaître aussi au niveau des pieds, des chevilles. L'autre type de douleur est plutôt tendino-musculaire, diffuse et se rapproche plus de fibromyalgie.

Les antalgiques sont peu efficaces sur ces douleurs inflammatoires mais sont plutôt proposés pour des douleurs type fibromyalgique en association avec de la rééducation et une approche psychologique. De même les anti-inflammatoires sont efficaces sur les douleurs inflammatoires. Les corticoïdes seraient efficaces pour les douleurs type fibromyalgie mais ne sont pas préconisée au long cours en association avec les antiaromatases pour un effet synergique sur l'ostéoporose.

Une alternative pourrait être de changer d'IA ce qu'on appelle la rotation d'IA et qui n'induirait pas forcément de douleurs musculaires.

Si les douleurs ne cèdent pas et qu'elles sont invalidantes ou handicapantes, le dernier recours est de revenir au tamoxifène. (*Sichère P, 2008*)

Le mécanisme de ces douleurs générées par les IA n'est pas encore élucidé mais il semblerait qu'il y ait un mécanisme auto-immun qui entre en ligne de en compte. (*Khan QJ et al, 2010*)

C. Effets cognitifs

Des récepteurs aux œstrogènes étant présents au niveau du cerveau, il est légitime de se poser la question si les IA peuvent avoir un effet bénéfique ou au contraire délétère sur son fonctionnement.

Une étude IBIS II (*Jenkins VA et al, 2008*) (International Breast Intervention Study-II) décrit les changements intervenant sur les fonctions cognitives lors d'un traitement par IA. Plusieurs postes ont été analysés, le langage verbal, la mémoire logique, des séquences de nombres/ lettres...

La conclusion de cette étude est qu'il y a une altération de la fonction cognitive à 6 mois de traitement mais qui ne se retrouve plus à 24 mois chez des patientes recevant de l'anastrozole par rapport à un placebo. Ce qui n'est pas interprétable.

De même, l'étude ATAC comparant un groupe traité par anastrozole à un groupe de sujets sains ne montre pas de différences significatives au niveau de la mémoire visuelle, de l'attention et du travail de la mémoire. Par contre, les patientes traitées par l'anastrozole ont une diminution des fonctions cognitives sur la mémoire verbale et la vitesse de mémorisation par rapport au groupe de patientes traitées par le tamoxifène. *(Shilling V et al, 2003)*

L'étude TEAM s'est intéressée à l'impact de l'exémestane sur plusieurs domaines de la fonction cognitive : la mémoire verbale, visuelle, l'aisance verbale ... Cette étude démontre qu'il existe une petite différence de l'impact de l'exémestane sur la fonction cognitive par rapport au groupe des sujets sains. En revanche, les sujets recevant du tamoxifène ont une moins bonne vitesse de traitement de l'information par rapport au sujet prenant de l'exémestane.

La différence entre l'anastrozole et l'exémestane peut s'expliquer par leur mécanisme d'action différent. En effet, l'exémestane et ses métabolites possèdent des propriétés androgéniques bénéfiques sur plusieurs domaines de la fonction cognitive. *(Agrawal K et al, 2010) (Schilder C et al, 2010)*

L'étude BIG 1-98 évalue aussi l'impact sur les fonctions cognitives entre un groupe prenant du tamoxifène et l'autre du létrozole. Il ressort de cette étude que les sujets prenant du létrozole ont une meilleure fonction cognitive que ceux prenant du tamoxifène. *(Agrawal K et al, 2010) (Schilder C et al, 2010)*

On retiendra de ces études qu'il est nécessaire de continuer à surveiller par d'autres études plus longues l'impact des IA sur la fonction cognitive. Une étude Mnemosyne évaluant l'effet du tamoxifène et de l'anastrozole sur les fonctions cognitives est en attente de publication des résultats. Les patientes seront incluses dans deux bras expérimentaux :

- l'un où elles recevront un traitement par tamoxifène
- l'autre où elles recevront un traitement par anti-aromatase

Les patientes des deux groupes subiront un bilan psychologique, social et cognitif où la mémoire et à l'attention seront plus particulièrement suivi.

Tolérance	Odd Ratio	% d'évènements supplémentaires
Evènements plus fréquent avec IA		
Evènements cardiovasculaires	1,26	1,80%
Fractures	1,47	2,20%
Evènements plus fréquent avec le TAM		
Thromboses veineuses	0,55	1,50%
Cancer de l'endomètre	0,34	0,40%
Evènements dont la fréquence est identique entre IA et TAM		
AVC	1,01	
Second cancer	0,98	
Décès sans rechute	1,04	

Tableau 3 : Effets indésirables : comparaison entre inhibiteurs de l'aromatase et tamoxifène.

(source : Belkacémi Yazid [Breast Cancer Symposium 2010](#))

Guide d'information destiné aux pharmaciens d'officine

Un sondage auprès d'une trentaine de pharmaciens d'officines, choisis au hasard, a été réalisé pour se faire une opinion de leurs connaissances sur l'hormonothérapie et plus particulièrement sur les antiaromatases. Un questionnaire (annexe 1) à réponses courtes a été rédigé dans ce but.

Au vu des résultats, les pharmaciens interrogés connaissent globalement les médicaments d'hormonothérapie disponibles en pharmacie. Par exemple, à la question, « connaissez-vous des médicaments d'hormonothérapie et les citer », les réponses ont été : 23 ont cité le tamoxifène, 19 le Fémara®, 19 l'Arimidex®, 14 l'aromasine et une personne seulement a cité l'Enantone® et le Décapeptyl®.

Pour la plupart des pharmaciens, la tolérance du traitement par antiaromatase semble bonne (pas de retour majeur d'effets indésirables signalés) alors qu'à l'inverse les patientes se plaignent en priorité de douleurs articulaires et/ou musculaires. Cet effet indésirable semble méconnu des pharmaciens interrogés.

Les résultats obtenus à ce sondage préalable, nous confirment l'intérêt de rappeler les bases et les modalités de l'hormonothérapie. Comme nous l'avons vu, l'incidence du cancer du sein en fait un problème de santé publique, le nombre de patientes sous hormonothérapie au long cours ne cesse d'augmenter. Le pharmacien se doit d'être compétent dans ce domaine pour renseigner, expliquer le traitement à des patientes qui sont parfois complètement perdues dans leur maladie.

Le pharmacien d'officine a plusieurs rôles auprès des patientes atteintes d'un cancer du sein, à savoir :

- une écoute pour que la patiente ne se sente moins seule, puisse faire confiance au pharmacien et se confier à lui si besoin car il est le professionnel de santé qu'elle rencontrera le plus souvent lors des renouvellements de traitement. L'officine devient un espace de parole.

- une explication du traitement, de son fonctionnement et de ses modalités car le traitement par hormonothérapie intervient à la fin de la prise en charge hospitalière

du cancer du sein où la patiente était au contact régulier avec les médecins spécialistes

- de s'assurer de la bonne tolérance du traitement pour améliorer son observance et éviter une rupture thérapeutique qui pourrait lui être préjudiciable avec une récurrence potentielle de la maladie

- de devenir le relais de l'information en proposant des guides destinés aux malades par exemple: comprendre le cancer du sein, édité par l'INCa ; la prise en charge du cancer du sein, édité par la HAS

- d'entrer dans une démarche d'éducation thérapeutique du patient qui selon l'OMS se définit comme « aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

Un guide pratique, composé de questions auxquelles peuvent être confrontés les pharmaciens d'officine dans leur exercice ainsi que toute l'équipe officinale, est proposé pour aider les pharmaciens dans ses missions.

Il se divise en trois parties pour plus de facilité, les questions étant classées selon leur chronologie : avant le traitement, au cours du traitement et après le traitement.

Ce qui est écrit en plus clair correspond à la situation métastatique.

Ce guide est disponible en annexe 2.

➤ Avant la mise en place d'un traitement :

❖ *Qu'est ce qu'un traitement par hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein ? En existe-t-il plusieurs types ?*

L'hormonothérapie consiste en un traitement visant à s'opposer aux hormones qui permettent la croissance des cellules tumorales hormonosensibles, c'est-à-dire porteuses de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Les principaux traitements d'hormonothérapie sont :

- **Le traitement par suppression de la production d'œstrogènes :**

- soit par ovariectomie : ablation chirurgicale des ovaires (méthode actuellement peu utilisée)
- soit par radiothérapie sur les ovaires (méthode peu utilisée dans les pays développés)
- soit par administration de médicaments appelés agonistes de la LH-RH (Enantone®, Zoladex®) ou de progestatifs (Mégace®) créant une ménopause temporaire

- **Le blocage de l'activité des récepteurs hormonaux tumoraux :**

- par antioestrogènes : les SERM dont la molécule la plus utilisée est le tamoxifène (Nolvadex®)

- **La suppression de la production d'œstrogènes :**

- par les antiaromatases :

Il existe deux types d'antiaromatases :

- les inhibiteurs stéroïdiens (de type I) : l'exémestane (Aromasine®)
- les inhibiteurs non stéroïdiens (de type II) : le létrozole (Fémara®) et l'anastrazole (Arimidex®)

Commentaire de l'auteur :

Beaucoup de femmes craignent le mot « hormonothérapie » car elles pensent qu'il s'agit d'un traitement par hormones.

Il est important de leur expliquer ce traitement car les patientes ont accès à de nombreuses informations et sont parfois perdues dans les différents traitements existants.

❖ *Quel est le mode de fonctionnement des antiaromatases ?*

Les antiaromatases sont des molécules qui empêchent la production d'œstrogènes par des cellules périphériques. En effet après la ménopause, la production d'œstrogènes continue, grâce à une enzyme, l'aromatase qui transforme les androgènes produits par les glandes surrénales en œstrogènes. L'enzyme étant ubiquitaire, on la retrouve au niveau du tissu graisseux, de la glande mammaire normale ou cancéreuse, des cellules musculaires, du cerveau, du foie...

Commentaire de l'auteur :

Souvent les patientes pensent qu'il s'agit d'une chimiothérapie douce. Bien expliquer le traitement car il s'agit d'un traitement au long cours. C'est une protection qui complète les traitements précédents. L'adhésion au traitement ne sera bonne que si la patiente a de solides connaissances.

❖ *A quel moment dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, commencera le traitement par antiaromatases ?*

Dans la majorité des cas il s'agit du traitement adjuvant, c'est-à-dire pour limiter le risque de récurrence, d'atteinte de l'autre sein ou d'extension. Le traitement par antiaromatases débutera lorsque la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie seront terminées.

Elle peut également être proposée en option en traitement néo-adjuvant c'est à dire. Ceci chez des patientes âgées présentant une tumeur fortement hormonodépendante, avant une éventuelle chirurgie à but conservateur.

Commentaire de l'auteur :

L'hormonothérapie est un traitement qui survient après tous les autres, il y a un risque de lassitude, de fatigue au risque que la patiente ne prenne pas correctement son traitement. Vérifiez la bonne observance.

Ce traitement est pris hors hôpital, parfois mis en route dans une période difficile d'où l'importance d'un accompagnement de qualité de la part du pharmacien.

❖ *L'hormonothérapie par antiaromatases est-elle proposée à toutes les femmes chez qui on diagnostique un cancer du sein ?*

Non, l'hormonothérapie n'est proposée que chez les femmes dont la tumeur est hormonodépendante, c'est-à-dire qu'elle possède des récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone qui lui permette de croître.

Les antiaromatases ne sont administrées que chez des femmes ménopausées au diagnostic. Il s'agit d'une contre indication absolue chez la femme non ménopausée, à qui on proposera le tamoxifène. A l'inverse, le tamoxifène peut être administré chez des femmes ménopausées qui ne supporteraient pas les antiaromatases ou lorsqu'il y a une évolution de la maladie sous antiaromatases.

Commentaire de l'auteur :

Savoir répondre aux patientes qui s'interrogent sur l'absence de traitement.

Concept délicat de la ménopause et de l'aménorrhée chimio-induite. L'aménorrhée chimio-induite n'est pas un critère retenu pour le traitement par antiaromatases.

➤ Au cours du traitement

❖ *Quelle est la durée du traitement d'hormonothérapie ?*

Selon les recommandations des professionnels, le traitement sera administré pendant 5 ans. Mais il est possible que suite à un traitement par tamoxifène pendant 5 ans, l'oncologue décide de poursuivre le traitement par une antiaromatase lorsqu'il existe des facteurs de mauvais pronostic. (actualisation MA 17)

Il est possible de changer de molécule si la patiente se plaint d'effets indésirables non supportables après analyse objective de ceux-ci.

S'il y a une progression de la maladie sous traitement par antiaromatase, la situation devra faire l'objet d'une nouvelle analyse multidisciplinaire pour un changement de traitement.

Commentaire de l'auteur :

Le concept de prolongation dans le temps chez des patientes de pronostic intermédiaire fait son chemin.

La durée du traitement par hormonothérapie pourra dans un futur plus ou moins proche, augmentée au delà des cinq ans actuels mais il n'y aura pas de diminution.

Il s'agit d'un traitement au long cours donc le pharmacien se doit de vérifier la bonne observance du traitement au cours des cinq années.

❖ *Qui peut prescrire les médicaments d'hormonothérapie ?*

La première ordonnance est réalisée par les médecins oncologues ou sénologues lors des dernières visites à l'hôpital. Ensuite le médecin traitant peut prescrire ces médicaments à tout moment sur une ordonnance pouvant être renouvelée.

Le changement pour une autre molécule d'antiaromatase ou pour du tamoxifène doit avoir été validé par l'oncologue.

Commentaire de l'auteur :

Les médicaments d'hormonothérapie ne sont pas régis par des règles de prescription et de dispensation particulières.

❖ *Y'a-t-il des examens à faire en cours de traitement ?*

Un des principaux effets indésirables des antiaromatases étant une perte osseuse, il est recommandé pour les patientes de pratiquer une ostéodensitométrie à l'initiation du traitement pour évaluer le niveau de densité osseuse avant la mise en route du traitement. Cet examen peut être renouveler tous les deux- trois ans.

Une prise de sang peut être réalisée pour connaître le taux de vitamine D. Une prévention par une supplémentation en vitamine D associée au calcium est recommandée. *(Prieto-Alhambra D et al, 2011)*

Un suivi gynécologique annuel est tout particulièrement recommandé. Contrairement à ce qui est observé avec le tamoxifène, il n'y a pas d'effets indésirables au niveau de l'endomètre et des ovaires. Il n'y a pas de leucorrhées mais une sécheresse vaginale gênante peu survenir.

Commentaire de l'auteur :

Le pharmacien peut proposer des lubrifiants car la patiente n'osera parfois pas en parler avec son médecin.

Ne pas sous-estimer le rôle de la carence en vitamine D sur la tolérance du traitement.

❖ *Comment s'administre le traitement ?*

Les antiaromatases ne se présentent que sous la forme de comprimés. La posologie est d'un comprimé par jour. Il peut être pris indifféremment le matin ou le soir mais il est recommandé de le prendre toujours au même moment pour des questions d'observance. Il peut être administré au cours ou en dehors du repas.

Commentaire de l'auteur :

Si oubli d'un comprimé, rassurer la patiente. . Il n'est pas nécessaire de prendre une double dose, les antiaromatases ayant une demi-vie longue.

❖ *Peut-on combiner l'hormonothérapie à d'autres traitements ?*

Les études ont montré que l'association de deux hormonothérapies n'apportait aucun bénéfice (essai ATAC).

L'hormonothérapie peut être prise en même temps qu'une thérapie ciblée anti HER 2.

Les antiaromatases ne doivent pas être associées à des thérapeutiques œstrogénique, ni avec un SERM type raloxifène.

NB : Lorsqu'apparaît une résistance à l'hormonothérapie, la situation fera l'objet d'une nouvelle analyse avec une discussion de la place des inhibiteurs des mTOR.

Commentaire de l'auteur :

La classe des antiaromatases ne possède pas d'interaction médicamenteuse contre-indiquée. Mais, en toute logique, il faut éviter l'association avec des œstrogènes exogènes comme les traitements substitutifs de la ménopause.

❖ *Quels sont les principaux effets indésirables d'un traitement par antiaromatases ?*

Comme il s'agit d'un traitement où l'on bloque la production d'œstrogènes périphériques, il peut y avoir une majoration des effets indésirables de type ménopausique comme des bouffées de chaleur, une prise de poids, une sécheresse vaginale. Ces effets sont ressentis différemment par les femmes et surtout peuvent être majorés par l'anxiété, le stress et la fatigue.

Les effets indésirables les plus rapportés sont les douleurs articulaires et musculaires. Ce d'autant que la prescription intervient rapidement après une chimiothérapie par taxanes. Ces effets peuvent devenir si gênants que des femmes arrêtent leur traitement spontanément sans en parler à quiconque au risque de voir la maladie récidiver. Si cet effet est vraiment trop gênant, le médecin peut réaliser un « switch » c'est-à-dire changer de molécule. On note également une augmentation de l'incidence de canaux carpiens.

Peut survenir également, une perte osseuse. C'est pourquoi normalement, avant de prendre un traitement par une antiaromatase, l'oncologue doit prescrire une ostéodensitométrie pour évaluer le risque de fracture. Une supplémentation en vitamine D et en calcium doit être systématique. On aurait décrit un rôle d'amélioration de la symptomatologie squelettique par la vitamine D. (*Pietro-Alhambra D, 2011*)

Toutes métrorragies doit faire l'objet d'une consultation gynécologique.

Commentaire de l'auteur :

Rassurer la patiente, en début de traitement devant l'intensité des signes qui peut lui faire penser à une évolution osseuse de sa maladie.

En début de traitement, les douleurs peuvent être importantes et par la suite devenir moins gênantes.

Vérifier l'association avec d'autres thérapeutiques pour d'autres causes pouvant potentialiser les effets indésirables notamment au niveau musculaire.

Il est possible de voir une reprise des cycles sous antiaromatases si la ménopause est récente. Cet événement inactive le traitement et doit faire l'objet d'une consultation.

❖ *Peut-on prendre n'importe quel complément alimentaire pour lutter contre les bouffées de chaleur ?*

Dans le doute, car peu d'études sont réalisées sur la phytothérapie et l'après cancer, il est recommandé de ne pas prendre des médicaments ou plantes contenant des phyto-œstrogènes c'est-à-dire qui possèdent une activité œstrogénique. Ces plantes sont le soja, le trèfle rouge, le lin, la sauge, le houblon, la luzerne, le fenouil. Il serait préférable de conseiller l'homéopathie avec les souches lachesis, sanguinaria, belladonna ou le complexe Acthéane®. De même peuvent être conseillées les ampoules Oligosol® de zinc-cuivre et zinc-nickel-cobalt. (*Boutet G, 2012*)

Commentaire de l'auteur :

Attention à l'automédication et avertissez les patientes de cette association déconseillée.

Que conseillez-vous pour diminuer les douleurs articulaires et/ou musculaires ?

Un antalgique comme le paracétamol, des gels anti-inflammatoires tels que Voltarène®, Flector®, des baumes chauffants tel que Baume Saint Bernard®, baume Aroma®, Lumbalgine®, des poches de chaud.

Des plantes peuvent être proposées sous forme de gélules ou de tisane pour améliorer le confort articulaire comme l'harpagophytum, la reine des prés, du curcuma qui sont dénuées de phytoestrogènes. De même des huiles essentielles peuvent être conseillées comme des complexes prêts à l'emploi de chez PuresSENTIEL® ou Phytosun® pour les articulations ou des huiles unitaires comme la menthe poivrée, le romarin à camphre, le genévrier, la gaulthérie. En homéopathie, peuvent être données les souches telles que arnica montana, rhus tox composé ou un sirop : Urarthrone®. Les granions d'or et de cuivre peuvent être également proposés.

Commentaire de l'auteur :

Ne pas hésiter à interroger les patientes sur ces effets indésirables car on ne pense pas toujours que cela peut être imputé aux antiaromatases. Leurs proposer de quoi soulager leurs douleurs.

➤ Après le traitement

❖ *Y a-t-il un relais par un autre traitement après l'hormonothérapie ?*

Non, après la fin de l'hormonothérapie il n'y a plus de médicament à prendre dans le cadre du traitement du cancer du sein. Il existe un effet de rémanence du bénéfice obtenu par les antiaromatases après l'arrêt de celui-ci. (*Early breast cancer trialists collaborative group, 2005*)

Commentaire de l'auteur :

Les patientes peuvent se poser la question qu'est ce qui va m'arriver après ce traitement : angoisse de ne plus rien prendre, peur de voir la maladie récidiver.

Persistance du bénéfice à l'identique de ce qui a été décrit pour le tamoxifène.

❖ *Quel est le suivi post-hormonothérapie ?*

Une recommandation concernant le suivi après le traitement par hormonothérapie est une poursuite des mammographies sans limite de temps. Toutefois, il reste conseillé de procéder à un examen clinique annuel. Il n'y a pas de scanner ou IRM de recommandés.

A l'arrêt du traitement, faire un point sur la densité osseuse.

Pas de réintroduction de traitement substitutif de la ménopause même s'il y a des effets indésirables.

Commentaire de l'auteur :

Insister sur le suivi post hormonothérapie car les patientes au bout de cinq ans seront lasses des examens.

ANNEXE 1 :

Questionnaire destiné aux pharmaciens

Pr. Jean-Louis MERLIN

Responsable d'Unité

Tél. : 03 83 59 83 07

Fax : 03 83 59 85 69

E.mail : jl.merlin@nancy.fnclcc.fr

Carole RAMACCI

E. mail : c.ramacci@nancy.fnclcc.fr

Tél. : 03 83 59 85 68

Marie ROUYER

E. mail : m.rouyer@nancy.fnclcc.fr

Tél. : 03 83 59 85 68

Marie HUSSON

E. mail : m.husson@nancy.fnclcc.fr

Tél. : 03 83 59 85 68

Mathilde MARCHAL

Secrétariat

E-mail : m.marchal@nancy.fnclcc.fr

Tél. : 03 83 59 85 68

Fax : 03 83 59 85 68

Enquête sur les antiaromatases à l'officine.

Questionnaire pharmacien

1. Exercez-vous : ☐ en ville ☐ à la campagne
2. Votre âge : Votre sexe :
3. Avez-vous des patientes atteintes de cancer du sein ? ☐ oui ☐ non
4. Si oui, combien en voyez-vous par mois :
5. Connaissez-vous le concept d'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein ?
☐ oui ☐ non ☐ un peu
6. Connaissez-vous des médicaments d'hormonothérapie ? ☐ oui ☐ non
Si oui, les citer :
7. Pouvez-vous, parmi les médicaments cités, dire lesquels appartiennent à la classe des antiaromatases ?
8. Parmi les patientes traitées par hormonothérapie, pensez-vous que l'observance du traitement est ?
☐ très bonne ☐ bonne ☐ moyenne ☐ mauvaise ☐ pas d'avis
9. Que pensez-vous de la tolérance du Tamoxifène chez les femmes jeunes ?
☐ très bonne ☐ bonne ☐ moyenne ☐ médiocre ☐ pas d'avis

10. Avez-vous des questions de patientes au sujet de l'hormonothérapie et plus particulièrement sur les antiaromatases ?

pour l'hormonothérapie : ☐ pas ☐ peu ☐ souvent

pour les antiaromatases : ☐ pas ☐ peu ☐ souvent

11. Entendez-vous des patientes se plaindre d'effets indésirables avec les antiaromatases ?

☐ oui ☐ non

Si oui, de quel type? :

12. Si oui, donnez-vous des conseils pour améliorer ces effets indésirables : ☐ oui ☐ non

Si oui, lesquels :

13. Connaissez-vous des plantes de phytothérapie contre indiquées avec l'hormonothérapie ?

☐ oui ☐ non

Si oui lesquels :

14. Rencontrez-vous des soucis avec les antiaromatases ? ☐ oui ☐ non

Si oui, quels problèmes :

15. Si vous avez besoin d'informations sur les antiaromatases, comment procédez-vous :

- ☐ internet ☐ Vidal, monographie ☐ laboratoire ☐ revues pharmaceutiques
☐ autres :

16. Les connaissances que vous possédez sur cette classe proviennent :

- ☐ enseignement à la faculté ☐ formation, congrès ☐ personnel ☐ laboratoire
☐ autres :

17. Seriez-vous intéressé par un livret d'information destiné aux patientes sur ce sujet ?

- ☐ oui ☐ non

Remarque :

ANNEXE 2 :

Guide d'information destiné aux pharmaciens d'officine.



Les antiaromatases dans l'hormonothérapie des cancers du sein chez la femme ménopausée.

Guide destiné à l'équipe officinale
élaboré par Véronique Rousselle.

Ce guide est destiné à toute l'équipe officinale. Il a pour but de recenser quelques questions susceptibles d'être posées au comptoir par les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées ou non par l'hormonothérapie. Il s'agit d'une liste non exhaustive.

Il est divisé en trois parties pour plus de facilité :

- avant le traitement
- pendant
- après le traitement

Ce qui est écrit dans une couleur plus claire correspond à la situation métastatique

➤ Avant la mise en place d'un traitement :

❖ *Qu'est ce qu'un traitement par hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein ? En existe-t-il plusieurs types ?*

L'hormonothérapie consiste en un traitement visant à s'opposer aux hormones qui permettent la croissance des cellules tumorales hormonosensibles, c'est-à-dire porteuses de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Les principaux traitements d'hormonothérapie sont :

- **Le traitement par suppression de la production d'œstrogènes :**

- soit par ovariectomie : ablation chirurgicale des ovaires (méthode actuellement peu utilisée)
- soit par radiothérapie sur les ovaires (méthode peu utilisée dans les pays développés)
- soit par administration de médicaments appelés agonistes de la LH-RH (Enantone®, Zoladex®) ou de progestatifs (Mégace®) créant une ménopause temporaire

- **Le blocage de l'activité des récepteurs hormonaux tumoraux :**

- par antioestrogènes : les SERM dont la molécule la plus utilisée est le tamoxifène (Nolvadex®)

- **La suppression de la production d'œstrogènes :**

- par les antiaromatases :

Il existe deux types d'antiaromatases :

- les inhibiteurs stéroïdiens (de type I) : l'exémestane (Aromasine®)
- les inhibiteurs non stéroïdiens (de type II) : le létrozole (Fémara®) et l'anastrazole (Arimidex®)

Commentaire de l'auteur :

Beaucoup de femmes craignent le mot « hormonothérapie » car elles pensent qu'il s'agit d'un traitement par hormones.

Il est important de leur expliquer ce traitement car les patientes ont accès à de nombreuses informations et sont parfois perdues dans les différents traitements existants.

❖ *Quel est le mode de fonctionnement des antiaromatases ?*

Les antiaromatases sont des molécules qui empêchent la production d'œstrogènes par des cellules périphériques. En effet après la ménopause, la production d'œstrogènes continue, grâce à une enzyme, l'aromatase qui transforme les androgènes produits par les glandes surrénales en œstrogènes. L'enzyme étant ubiquitaire, on la retrouve au niveau du tissu graisseux, de la glande mammaire normale ou cancéreuse, des cellules musculaires, du cerveau, du foie...

Commentaire de l'auteur :

Souvent les patientes pensent qu'il s'agit d'une chimiothérapie douce. Bien expliquer le traitement car il s'agit d'un traitement au long cours. C'est une protection qui complète les traitements précédents. L'adhésion au traitement ne sera bonne que si la patiente a de solides connaissances.

❖ *A quel moment dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, commencera le traitement par antiaromatases ?*

Dans la majorité des cas il s'agit du traitement adjuvant, c'est-à-dire pour limiter le risque de récurrence, d'atteinte de l'autre sein ou d'extension. Le traitement par antiaromatases débutera lorsque la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie seront terminées.

Elle peut également être proposée en option en traitement néo-adjuvant c'est à dire. Ceci chez des patientes âgées présentant une tumeur fortement hormonodépendante, avant une éventuelle chirurgie à but conservateur.

Commentaire de l'auteur :

L'hormonothérapie est un traitement qui survient après tous les autres, il y a un risque de lassitude, de fatigue au risque que la patiente ne prenne pas correctement son traitement. Vérifiez la bonne observance.

Ce traitement est pris hors hôpital, parfois mis en route dans une période difficile d'où l'importance d'un accompagnement de qualité de la part du pharmacien.

❖ *L'hormonothérapie par antiaromatases est-elle proposée à toutes les femmes chez qui on diagnostique un cancer du sein ?*

Non, l'hormonothérapie n'est proposée que chez les femmes dont la tumeur est hormonodépendante, c'est-à-dire qu'elle possède des récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone qui lui permette de croître.

Les antiaromatases ne sont administrées que chez des femmes ménopausées au diagnostic. Il s'agit d'une contre indication absolue chez la femme non ménopausée, à qui on proposera le tamoxifène. A l'inverse, le tamoxifène peut être administré chez des femmes ménopausées qui ne supporteraient pas les antiaromatases ou lorsqu'il y a une évolution de la maladie sous antiaromatases.

Commentaire de l'auteur :

Savoir répondre aux patientes qui s'interrogent sur l'absence de traitement.

Concept délicat de la ménopause et de l'aménorrhée chimio-induite. L'aménorrhée chimio-induite n'est pas un critère retenu pour le traitement par antiaromatases.

➤ Au cours du traitement

❖ *Quelle est la durée du traitement d'hormonothérapie ?*

Selon les recommandations des professionnels, le traitement sera administré pendant 5 ans. Mais il est possible que suite à un traitement par tamoxifène pendant 5 ans, l'oncologue décide de poursuivre le traitement par une antiaromatase lorsqu'il existe des facteurs de mauvais pronostic. (actualisation MA 17)

Il est possible de changer de molécule si la patiente se plaint d'effets indésirables non supportables après analyse objective de ceci.

S'il y a une progression de la maladie sous traitement par antiaromatase, la situation devra faire l'objet d'une nouvelle analyse multidisciplinaire pour un changement de traitement.

Commentaire de l'auteur :

Le concept de prolongation dans le temps chez des patientes de pronostic intermédiaire fait son chemin.

La durée du traitement par hormonothérapie pourra dans un futur plus ou moins proche, augmentée au delà des cinq ans actuels mais il n'y aura pas de diminution.

Il s'agit d'un traitement au long cours donc le pharmacien se doit de vérifier la bonne observance du traitement au cours des cinq années.

❖ *Qui peut prescrire les médicaments d'hormonothérapie ?*

La première ordonnance est réalisée par les médecins oncologues ou sénologues lors des dernières visites à l'hôpital. Ensuite le médecin traitant peut prescrire ces médicaments à tout moment sur une ordonnance pouvant être renouvelée.

Le changement pour une autre molécule d'antiaromatase ou pour du tamoxifène doit avoir été validé par l'oncologue.

Commentaire de l'auteur :

Les médicaments d'hormonothérapie ne sont pas régis par des règles de prescription et de dispensation particulières.

❖ *Y'a-t-il des examens à faire en cours de traitement ?*

Un des principaux effets indésirables des antiaromatases étant une perte osseuse, il est recommandé pour les patientes de pratiquer une ostéodensitométrie à l'initiation du traitement pour évaluer le niveau de densité osseuse avant la mise en route du traitement. Cet examen peut être renouveler tous les deux- trois ans.

Une prise de sang peut être réalisée pour connaître le taux de vitamine D. Une prévention par une supplémentation en vitamine D associée au calcium est recommandée. (*Prieto-Alhambra D et al, 2011*)

Un suivi gynécologique annuel est tout particulièrement recommandé. Contrairement à ce qui est observé avec le tamoxifène, il n'y a pas d'effets indésirables au niveau de l'endomètre et des ovaires. Il n'y a pas de leucorrhées mais une sécheresse vaginale gênante peu survenir.

Commentaire de l'auteur :

Le pharmacien peut proposer des lubrifiants car la patiente n'osera parfois pas en parler avec son médecin.

Ne pas sous-estimer le rôle de la carence en vitamine D sur la tolérance du traitement.

❖ *Comment s'administre le traitement ?*

Les antiaromatases ne se présentent que sous la forme de comprimés. La posologie est d'un comprimé par jour. Il peut être pris indifféremment le matin ou le soir mais il est recommandé de le prendre toujours au même moment pour des questions d'observance. Il peut être administré au cours ou en dehors du repas.

Commentaire de l'auteur :

Si oubli d'un comprimé, rassurer la patiente. . Il n'est pas nécessaire de prendre une double dose, les antiaromatases ayant une demi-vie longue.

❖ *Peut-on combiner l'hormonothérapie à d'autres traitements ?*

Les études ont montré que l'association de deux hormonothérapies n'apportait aucun bénéfice (essai ATAC).

L'hormonothérapie peut être prise en même temps qu'une thérapie ciblée anti HER 2.

Les antiaromatases ne doivent pas être associées à des thérapeutiques œstrogénique, ni avec un SERM type raloxifène.

NB : Lorsqu'apparaît une résistance à l'hormonothérapie, la situation fera l'objet d'une nouvelle analyse avec une discussion de la place des inhibiteurs des mTOR.

Commentaire de l'auteur :

La classe des antiaromatases ne possède pas d'interaction médicamenteuse contre-indiquée. Mais, en toute logique, il faut éviter l'association avec des œstrogènes exogènes comme les traitements substitutifs de la ménopause.

❖ *Quels sont les principaux effets indésirables d'un traitement par antiaromatases ?*

Comme il s'agit d'un traitement où l'on bloque la production d'œstrogènes périphériques, il peut y avoir une majoration des effets indésirables de type ménopausique comme des bouffées de chaleur, une prise de poids, une sécheresse vaginale. Ces effets sont ressentis différemment par les femmes et surtout peuvent être majorés par l'anxiété, le stress et la fatigue.

Les effets indésirables les plus rapportés sont les douleurs articulaires et musculaires. Ce d'autant que la prescription intervient rapidement après une chimiothérapie par taxanes. Ces effets peuvent devenir si gênants que des femmes arrêtent leur traitement spontanément sans en parler à quiconque au risque de

voir la maladie récidiver. Si cet effet est vraiment trop gênant, le médecin peut réaliser un « switch » c'est-à-dire changer de molécule. On note également une augmentation de l'incidence de canaux carpiens.

Peut survenir également, une perte osseuse. C'est pourquoi normalement, avant de prendre un traitement par une antiaromatase, l'oncologue doit prescrire une ostéodensitométrie pour évaluer le risque de fracture. Une supplémentation en vitamine D et en calcium doit être systématique. On aurait décrit un rôle d'amélioration de la symptomatologie squelettique par la vitamine D. (*Pietro-Alhambra D, 2011*)

Toutes métrorragies doit faire l'objet d'une consultation gynécologique.

Commentaire de l'auteur :

Rassurer la patiente, en début de traitement devant l'intensité des signes qui peut lui faire penser à une évolution osseuse de sa maladie.

En début de traitement, les douleurs peuvent être importantes et par la suite devenir moins gênantes.

Vérifier l'association avec d'autres thérapeutiques pour d'autres causes pouvant potentialiser les effets indésirables notamment au niveau musculaire.

Il est possible de voir une reprise des cycles sous antiaromatases si la ménopause est récente. Cet événement inactive le traitement et doit faire l'objet d'une consultation.

❖ Peut-on prendre n'importe quel complément alimentaire pour lutter contre les bouffées de chaleur ?

Dans le doute, car peu d'études sont réalisées sur la phytothérapie et l'après cancer, il est recommandé de ne pas prendre des médicaments ou plantes contenant des phyto-œstrogènes c'est-à-dire qui possèdent une activité œstrogénique. Ces plantes sont le soja, le trèfle rouge, le lin, la sauge, le houblon, la luzerne, le fenouil. Il serait préférable de conseiller l'homéopathie avec les souches lachesis, sanguinaria, belladonna ou le complexe Acthéane®. De même peuvent être conseillées les ampoules Oligosol® de zinc-cuivre et zinc-nickel-cobalt. (*Boutet G, 2012*)

Commentaire de l'auteur :

Attention à l'automédication et avertissez les patientes de cette association déconseillée.

Que conseillez-vous pour diminuer les douleurs articulaires et/ou musculaires ?

Un antalgique comme le paracétamol, des gels anti-inflammatoires tels que Voltarène®, Flector®, des baumes chauffants tel que Baume Saint Bernard®, baume Aroma®, Lumbalgine®, des poches de chaud.

Des plantes peuvent être proposées sous forme de gélules ou de tisane pour améliorer le confort articulaire comme l'harpagophytum, la reine des prés, du curcuma qui sont dénuées de phytoestrogènes. De même des huiles essentielles peuvent être conseillées comme des complexes prêts à l'emploi de chez Puressentiel® ou Phytosun® pour les articulations ou des huiles unitaires comme la menthe poivrée, le romarin à camphre, le genévrier, la gaulthérie. En homéopathie, peuvent être données les souches telles que arnica montana, rhus tox composé ou un sirop : Urarthrone®. Les granions d'or et de cuivre peuvent être également proposés.

Commentaire de l'auteur :

Ne pas hésiter à interroger les patientes sur ces effets indésirables car on ne pense pas toujours que cela peut être imputé aux antiaromatases. Leurs proposer de quoi soulager leurs douleurs.

➤ Après le traitement

❖ Y a-t-il un relais par un autre traitement après l'hormonothérapie ?

Non, après la fin de l'hormonothérapie il n'y a plus de médicament à prendre dans le cadre du traitement du cancer du sein. Il existe un effet de rémanence du bénéfice obtenu par les antiaromatases après l'arrêt de celui-ci. (*Early breast cancer trialists collaborative group, 2005*)

Commentaire de l'auteur :

Les patientes peuvent se poser la question qu'est ce qui va m'arriver après ce traitement : angoisse de ne plus rien prendre, peur de voir la maladie récidiver.

Persistance du bénéfice à l'identique de ce qui a été décrit pour le tamoxifène.

❖ *Quel est le suivi post-hormonothérapie ?*

Une recommandation concernant le suivi après le traitement par hormonothérapie est une poursuite des mammographies sans limite de temps. Toutefois, il reste conseillé de procéder à un examen clinique annuel. Il n'y a pas de scanner ou IRM de recommandés.

A l'arrêt du traitement, faire un point sur la densité osseuse.

Pas de réintroduction de traitement substitutif de la ménopause même s'il y a des effets indésirables.

Commentaire de l'auteur :

Insister sur le suivi post hormonothérapie car les patientes au bout de cinq ans seront lasses des examens.

Conclusion

L'incidence du cancer du sein est en constante augmentation et les thérapeutiques proposées sont en évolution permanente. La recherche dans ce domaine permet de proposer des traitements plus efficaces et sélectifs des tumeurs en diminuant les effets indésirables.

L'hormonothérapie n'a pas échappée à cette règle. Avec le tamoxifène, les antiaromatases sont devenus la classe thérapeutique la plus utilisée dans le cancer du sein hormonodépendant. Ces médicaments ont permis d'augmenter la survie sans maladie de nombreuses femmes et deviennent donc incontournables dans la prise en charge thérapeutique.

Selon une étude publiée récemment, une part non négligeable de femmes sous traitement d'hormonothérapie ont arrêté de leur plein gré ce traitement au risque de récurrence de la maladie. La principale cause de non observance du traitement est le développement d'effets indésirables plus ou moins supportables par les patientes notamment les douleurs articulaires et musculaires.

Le pharmacien d'officine a un rôle important auprès de ces femmes, il devient un interlocuteur permanent. Il se doit de connaître ce sujet pour aider, conseiller ses patientes pour mieux supporter ce traitement au long cours et potentiellement améliorer son observance. Il peut inclure ses patientes dans une démarche d'éducation thérapeutique afin qu'elles soient pleinement actrices de leur traitement.

Pour l'aider dans ses missions, un guide d'information est élaboré en recensant des questions pouvant être suggérées par les patientes au comptoir. A l'avenir, ce guide, non exhaustif, est amené à servir d'outil de formation pour l'organisation d'éventuels entretiens thérapeutiques auprès des patientes concernées.

Bibliographie

Agrawal K, Onami S, Mortimer JE, Pal SK. Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas*. 2010 ; 67 ; 209-214.

Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris H, Rugo H. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor–positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012 ; 366 ; 520-529.

Beatson G. On the treatment of inoperable case of carcinoma of the mammary gland :suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896 ; 2:104-7

Benson J. Ovarian ablation as a non-surgical treatment for breast cancer. *Lancet Oncology*. 2008 ; 9 ; 80.

Bouée S, Grosclaude P, Alfonsi A and al. Projection de l'incidence du cancer du sein en 2018 en France. *Bulletin du cancer*. 2010 ; 97 ; 293-299.

Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 2012 ; 40 ; 241-254.

Brock RC. The life and work of Astley Cooper. *Guy's Hospital Report*. 1968 ; 117 ; 147-168.

Brueggemeier R, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine reviews*. 2005 ; 26 ; 331-345.

Brufsky A, Bundred N, Coleman R and al. Integrated analysis of zoladronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant létrozole. *Oncologist*. 2008; 13 ; 503-514.

Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast Cancer: update of study BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25 ; 486-492.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncology*. 2012 ; 13 : 1141-1151.

Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology*. 2010 ; 11; 1135-1141.

Crivellari D, Sun Z, Coates AS et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: The BIG 1-98 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 ; 26 ; 1972-1979.

Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2012 ; 381 ; 805-816.

De Cremoux P. Aromatase, inhibiteurs de l'aromatase et cancers du sein : biologie. *La lettre du sénologue*. 2009 ; 45 ; 11-14.a

De Cremoux P, Debled M, Bonnefoi H, Cottu P. Marqueurs biologiques de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein. *Bulletin du cancer*. 2010 ; 97 ; 951-963. b

De Cremoux P. Les inhibiteurs de l'aromatase : aspects pharmacologiques .*Bulletin du cancer*. 2000 ; 87 ; 23-30. c

Dees EC, Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Seminars in Oncology* .2001; 28 ; 322-331.

Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 ; 39S ; 71-78.

Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 ; 126; 295-310.

Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. The Journal of Clinical Investigation. 2006 ; 116 ; 561-570.

Early breast cancer trialists collaborative group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 ; 365 ; 1687-1717.

Eilstein D, Uhry Z, Ancelle-Park R et al. Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein. INVS. 2007 ; 1-151.

Estévez L, Alvarez I, Tusquets I et al. Finding the right dose of fulvestrant in breast cancer. Cancer Treatment Reviews. 2013 ; 39 ; 136-141.

Gnant M. 10 years of ATAC: one question answered, many others unresolved. The Lancet Oncology. 2010; 11; 1109-1110.

Goss P Ingle JN, Alés-Martínez JE et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. The New England Journal of Medicine. 2011; 364; 2381-2391.

Guastalla J-P. Hormonothérapie adjuvante de la femme ménopausée. Quels sont les nouveaux standards ? Cancer du sein. 2006 ; 11, 385-399.

Hannoun-Levi J-M, Hennequin C, Pommier P et al. Enquête nationale sur la curiethérapie dans le cancer du sein : état des lieux et perspectives en 2009. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14, 176-182.

Heldring N, Pike A, Andersson S et al. Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. Physiological Review. 2007; 87; 905-931.

Higgins MJ. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. Current Oncology Reports. 2010 ; 12 ; 7-15

Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. New England Journal of Medicine 2006; 354; 270-282.

Jenkins VA, Ambrosine LM, Atkins L et al. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncology*. 2008; 9 ; 953-961.

Khan QJ, O'Dea AP, Sharma P. Musculoskeletal adverse events associated with adjuvant aromatase inhibitors. *Journal of Oncology*. 2010 ; 10 ; 1-8.

Lester J-E, Dodwell D, Purohit OP et al. Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor treatment for breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008 ; 14 ; 6336-6342

Lesur Anne, Cutuli B, Tessier MP et al. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2006 ; 35 ; 327-340.

Lesur Anne, Rios Maria. Réunion de concertation pluridisciplinaire sous toutes ses formes : présent et avenir. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012 ; 41 ; 311-312.

Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Research*. 2010; 12 ; 12-24.

Mrózek E, Layman R, Ramaswamy B, Schaaf L, Li X, Ottman S, Shapiro CL. Phase II trial of exemestane in combination with fulvestrant in postmenopausal women with advanced, hormone-responsive breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2012 ; 12; 151-156.

McCaig F, Renshaw L, Williams L et al. A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010; 119 ; 643-641

Nilsson S, Gustafsson J-A. Estrogen receptors: Therapies targeted to receptor subtypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 89 ; 44-55.

Nkondjock A , Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. Medecine/Science 2005. 21, 175-180

Petit T, Tannock I. Faut-il prescrire des inhibiteurs de l'aromatase en phase adjuvante du cancer du sein chez toutes les patientes ménopausées. La lettre du sénologue. 2009 ; 45 ; 16-22

Plu-Bureau G, Touraine P, Kuttenn F. Sein et hormones. Gynécologie. 2002 .810-A-10, 19.

Pujol P, Lasset C, Berthet P et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. Familial Cancer. 2012 ; 11 ; 77-84.

Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. Breast Cancer Research and Treatment. 2011; 125 ; 869-878.

Ribot C, Trémollières F, Pouillès J-M. Aromatase et régulation du remodelage osseux. Revue du rhumatisme. 2006 ; 73 ; 32-38

Rosenbaum H. Selective estrogen receptor modulators. Gynecologie. 2008 ; 92-A-10.

Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer. Surgical Oncology 2003. 12 ; 241-250.

Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: Results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. Journal of Clinical Oncology. 2010 ; 28; 1294-1300.

Schwartzberg L, Franco S, Florance A, O'Rourke L et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2 hormone receptor–positive metastatic breast cancer. The Oncologist. 2010 ; 15; 122-129.

Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L et al. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. Journal Steroid Biochemistry Molecular Biology 2003. 86 ; 405-412.

Sichère P. Douleurs et antiaromatases : Questions posées au docteur Serge Perrot. Douleurs Evaluation-Diagnostic-Traitement. 2008. 9 ; 96-98

Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endocrine Reviews. 1994 ; 15 ; 342-355

Simpson ER, Clyne C, Rubin G et al. Aromatase a brief overview. Annual Review of Physiology. 2002 ; 64 ; 93-127

Stoppa-Lyonnet D, Stern M-H, Soufir N, Lenoir G. Prédispositions génétiques aux cancers: actualités et perspectives en 2010. Pathologie Biologie .2010; 2879 ; 1-7.

Tardivon A, Malhaire C. Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie. EMC ,Elsevier Masson SAS Paris. Radiologie et imagerie médicale-génito-urinaire- gynéco-obstétricale- mammaire, 34-800-A-40, 2009 a.

Tardivon A, Malhaire C. Cancer du sein (II). Procédures diagnostiques et thérapeutiques. EMC ,Elsevier Masson SAS Paris. Radiologie et imagerie médicale-génito-urinaire- gynéco-obstétricale- mammaire. ; 34-800-A-45 2009 b.

The ATAC Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias Js, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncology 2008; 9; 45-53.

The BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes J, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. The New England Journal of Medicine. 2009; 361(8) ; 766-776.

Trémollières F. Effets des inhibiteurs de l'aromatase sur le tissu osseux. Conduite à tenir chez la femme traitée pour cancer du sein. La lettre de sénologie. 2009 ; 45 ; 27-32.

Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011; 377; 321-331.

Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, Barlow D, Makris A, Eastell R. Prevention of aromatase inhibitor–induced bone loss using risedronate: The SABRE Trial. *Journal of Oncology*. 2010 ; 28 ; 967-975.

Wei-Chu Chie, Chung-cheng Hsieh, Polly A. Newcomb et al. Age at Any Full-term Pregnancy and Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*. 2000 ; 151 ; 715-722.

Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the axilla. *The Surgical clinics of North America*. 2013 ; 93 ; 429-444.

.Webographie

Cancer du sein.org. L'auto exam des seins. (page consultée le 3 janvier 2013).

<http://www.cancerdusein.org/le-depistage/lauto-examen-des-seins>

E-cancer. Registre des essais cliniques. (page consultée le 2 janvier 2013)

http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-de-s-essais-cliniques/resultats-recherche?EC_keywords=ibis&familleorganique=0&organe=28&promoteur=&typeessai=0&randomise=&specialite=11®ion=0&deptid=0&etablissement=&component=com_etudeclinique&task=searchresult&typesearch=advanced

HAS. Commission de la transparence : Aromasine. 2006 (page consultée le 20 décembre 2012)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2878_aromasine.pdf

HAS. Commission de la transparence : Femara. 2010 (page consultée le 20 décembre 2012)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/femara_-_ct-7211.pdf

HAS. Commission de la transparence : Arimidex. 2005 (page consultée le 20 décembre 2012)

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032268.pdf>

HAS. Commission de la transparence : Lentaron. 2001 (page consultée le 20 décembre 2012)

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020851.pdf>

HAS. Commission de la transparence : Megace 2010 (page consultée le 20 décembre 2012)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/megace-_ct-_7668.pdf

HAS. Commission de la transparence : Faslodex 2010 (page consultée le 20 décembre 2012)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/faslodex_-_ct-7666.pdf

HAS. Commission de la transparence : Herceptin 2008. (page consultée le 20 décembre 2012)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5302_herceptin_.pdf

Institut National du Cancer. Dépistage du cancer du sein (page consultée le 30 novembre 2012)

<http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein>

InVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 (page consultée le 2 janvier 2013)

http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/sein.pdf

ONCOLOR. Référentiel sein, principes de pris en charge (page consultée le 10 mai 2013)

http://www.oncologik.fr/index.php/Sein_%28principes_de_prise_en_charge%29

Pharmacorama. Antinéoplasiques. (page consultée le 2 janvier 2013)

http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_nucleiquesa2.php

Thériaque. Infos médicaments. (page consultée le 2 janvier 2013)

<http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>

Autre documentation

Institut National du Cancer. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique. Etude et expertise. 2009.

Luporsi, E., Leichtnam-Dugarin L. Comprendre le cancer du sein. FNCLCC.2007.

Paul M. Why women quit breast cancer drugs early. 2011. Contribution présentée dans le 34^{ème} symposium du cancer du sein. San Antonio, Etats-Unis.
http://www.eurekalert.org/pub_releases/2011-12/nu-wwq120711.php

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 juin 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Véronique ROUSSELLE <u>Sujet :</u> Place et intérêt des antiaromatases dans l'hormonothérapie des cancers du sein chez la femme ménopausée : guide d'information destiné aux pharmaciens d'officine. <u>Jury :</u> Président : Mr MERLIN Jean-Louis, professeur Directeur : Mr MERLIN Jean-Louis, professeur Juges : Mme LESUR Anne, docteur en médecine Mme DEMORE Béatrice, maître de conférences Mr CHABRIER Gilles, pharmacien d'officine	Vu, Nancy, le 19 avril 2013 Le Président du Jury Directeur de Thèse   Pr JL Merlin Pr JL Merlin
Vu et approuvé, Nancy, le 7 mai 2013 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, 	Vu, Nancy, le 20.05.2013 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 6127

N° d'identification :

TITRE

Place et intérêt de l'hormonothérapie dans le cancer du sein chez les femmes ménopausées : guide d'information destiné aux pharmaciens d'officine.

Thèse soutenue le 10 juin 2013

Par ROUSSELLE Véronique

RESUME :

Le cancer du sein devient un véritable problème de santé publique de par son incidence. De nombreux progrès thérapeutiques ont permis une meilleure prise en charge et par conséquent d'en diminuer sa mortalité.

L'hormonothérapie dans les cancers du sein a été un grand avènement puisqu'elle permet de réduire les risques de récidives et de prolonger la survie sans maladie. Elle est connue depuis de nombreuses années et n'a pas échappé à l'évolution thérapeutique en créant des molécules de plus en plus spécifiques.

Malgré ces progrès, cette thérapie n'est pas dénuée d'effets secondaires parfois très gênants pour les patientes d'autant que l'hormonothérapie est une médication au long cours.

De plus, ce traitement intervient dans un contexte difficile pour la femme après de longues thérapies contraignantes.

Tous ces facteurs sont à prendre en compte dans l'observance de ce traitement.

Le pharmacien d'officine est le premier acteur auprès de ces femmes pour leur expliquer leur traitement, pour les conseiller, pour veiller à l'observance. Tout ceci peut entrer dans une démarche d'éducation thérapeutique du patient.

La dernière partie de cette thèse est composée d'un guide d'information destiné aux pharmaciens d'officine où ils pourront trouver des questions auxquelles ils peuvent être confrontés, ceci pour les épauler dans leurs missions.

MOTS CLES : cancer du sein, hormonothérapie, inhibiteurs de l'aromatase

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
		Expérimentale ☐
		Bibliographique ☒
		Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
(3) – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle