HAL
open science

Interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et le tamoxifène : où en est-on ?

Judith Cottin

To cite this version:

Judith Cottin. Interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et le tamoxifène : où en est-on ?. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00592521

HAL Id: dumas-00592521

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592521

Submitted on 12 May 2011

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2010 N°

INTERACTION PHARMACOCINETIQUE ENTRE LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET LE TAMOXIFENE : OU EN EST-ON ?

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Judith COTTIN

Née le 21/03/1983

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 09 Juillet 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Mr le Professeur Christophe RIBUOT

Membres :

Mme le Docteur Sophie LOGEROT

Mme le Docteur Céline VILLIER

Mme le Docteur Frédérique DEVESNE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice-Doyen et directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année-2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean-Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapie (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH))
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEUR EMERITE

FAVIER Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice-Doyen et directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année-2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN))
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCH-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur Certifié

ATER

ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
ATER	**SHEIKH HASSAN** Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	**MAS** Marie	Anglais Master ISM
ATER	**ROSSI** Caroline	Anglais Master ISM
ATER	**SAPIN** Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A MON JURY DE THESE

A Mr le Professeur RIBUOT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance.

A Mme le Docteur LOGEROT,

Je te remercie chaleureusement pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce sujet et pour avoir pensé à moi pour passer ces quelques mois au CRPV de Grenoble. Tu m'as guidée tout au long de ce travail et j'ai été particulièrement sensible à la rigueur de ton raisonnement, ta gentillesse et ta disponibilité.

A Mme le Docteur VILLIER,

J'ai su apprécier tes compétences et te remercie de m'avoir fait partager tes expériences et tes connaissances qui ont contribuées à me faire aimer la pharmacovigilance.

A Mme le Docteur DEVESNE,

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine, votre engagement et votre enthousiasme à transmettre votre savoir m'ont beaucoup touchée.

AU CRPV DE GRENOBLE

Au Docteur Mallaret pour m'avoir acceptée au sein de son équipe durant ces quelques mois qui furent très enrichissants. Vous m'avez fait découvrir et aimer la pharmacovigilance.

A l'ensemble des membres du CRPV qui m'ont bien intégré dans le groupe. Je garderais de bons souvenirs de cette expérience.

A MES PROCHES ET AMIS

A mes parents Monique et Noël

Sans qui rien n'aurait été possible. Pour leur soutien, leurs encouragements de tous les instants et leur amour inconditionnel.

A ma sœur Morgane,

Pour son aide précieuse en informatique. Mais surtout pour son soutien, les bons moments passés ensemble et les week-ends parisiens passés et à venir.

A Sylvain,

Pour sa patience sans limite, son soutien inestimable et ses conseils judicieux.

A ma famille nombreuse,

Pour leur présence à mes côtés. Avec une pensée tout particulière pour tous mes proches qui nous ont quittés trop tôt.

A mes pétillantes Cécile et Sophie,

Pour leur joie de vivre et leur amitié qui m'est précieuse, ne changez rien.

A Charlotte et Elodie,

Pour m'avoir fait partager leurs expériences et m'avoir prodigué de bons conseils. A toutes les soirées passées ensemble.

A Valérie, Aude et Anne Laure,

Merci pour toutes vos attentions

Table des matières

Table des illustrations 12

Liste des abréviations 14

INTRODUCTION 16

I. LE CANCER DU SEIN 18

1. Epidémiologie 18

1.1. Les différents acteurs de la surveillance épidémiologique nationale des cancers en France 18

1.2. Fréquence et mortalité du cancer du sein 20

1.2.1. Augmentation avec le temps 20

1.2.2. Augmentation avec l'âge 22

1.3. Les facteurs de risque 22

1.3.1. L'âge 23

1.3.2. Les causes génétiques 23

1.3.3. Les facteurs hormonaux 24

1.3.4. Les radiations 25

1.3.5. L'obésité 25

1.3.6. L'alcool 26

2. Diagnostic 26

2.1. Dépistage 26

2.2. Examen clinique 27

2.3. Imagerie 28

2.3.1. Mammographie 28

2.3.2. Echographie 28

2.4. Diagnostic histologique 28

2.5. Bilan d'extension 29

2.5.1. Extension locale 29
2.5.2. Extension générale (envahissement par voie lymphatique et sanguine) 29
2.5.3. Extension métastatique 30
3. Les différents types de cancer du sein 32
3.1. Classification histologique des cancers du sein 32
3.1.1. Les carcinomes non infiltrants (in situ) 32
3.1.2. Les carcinomes infiltrants 33
4. Le traitement du cancer du sein : place de l'hormonothérapie 35
4.1. Rappels sur les différents récepteurs hormonaux 36
4.1.1. Les récepteurs aux œstrogènes (RE-α et RE-β) 36
4.1.2. Les récepteurs à la progestérone (RP) 37
4.2. Les anti-oestrogènes : fulvestrant, tamoxifène et torémifène 38
4.3. Les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, létrozole et exémestane 38
4.3.1. Rappel sur l'aromatase 38
4.3.2. Les inhibiteurs de l'aromatase 38
II. TAMOXIFENE ET POLYMORPHISME DU CYTOCHROME P450 2D6 (CYP 2D6) 41
1. Rappels sur la place du tamoxifène dans le traitement médical du cancer du sein 41
1.1. Pharmacodynamie 41
1.1.1. Effets antagonistes 42
1.1.2. Effets agonistes 44
1.2. Rappels sur la place du tamoxifène dans le traitement médical du cancer du sein non métastatique 44
1.2.1. Chez les femmes non ménopausées 45
1.2.2. Chez les femmes ménopausées 46
1.3. Rappels sur la place du tamoxifène dans le traitement médical du cancer du sein métastatique 48
1.3.1. Chez les femmes non ménopausées 49

1.3.2. Chez les femmes ménopausées 49

2. Pharmacocinétique du tamoxifène 50

2.1. Absorption 50

2.2. Distribution 50

2.3. Métabolisation 51

2.3.1. Généralités sur le CYP 2D6 54

2.3.2. Impacts cliniques du polymorphisme du CYP 2D6 55

2.3.3. Les conséquences pour la pratique 63

III. LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS) DANS LE CANCER DU SEIN : ETUDE DE L'INTERACTION AVEC LE TAMOXIFENE 66

1. Indications des ISRS dans le cancer du sein 66

1.1. Pharmacodynamie 66

1.1.1. Rappels du rôle des monoamines et notamment de la sérotonine au niveau du système nerveux central 66

1.1.2. Mode d'action des ISRS 69

1.1.3. Mode d'action des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNa) 71

1.2. Dépression 72

1.2.1. Dépression et cancer du sein 72

1.2.2. Intérêt des ISRS dans le traitement de la dépression en oncologie 72

1.3. Troubles vasomoteurs 76

1.3.1. Physiopathologie des bouffées de chaleur 76

1.3.2. Bouffées de chaleur dans le cancer du sein 78

1.3.3. Place des ISRS dans le traitement des bouffées de chaleur associées au cancer du sein 79

1.3.4. Etudes menées sur les ISRS et les IRSNa dans le traitement des bouffées de chaleur 80

2. Pharmacocinétique 90
2.1. Les ISRS 90
2.1.1. Paroxétine 90
2.1.2. Fluoxétine 91
2.1.3. Sertraline 91
2.1.4. Fluvoxamine 92
2.1.5. Citalopram 93
2.2. Les IRSNa 94
2.2.1. Venlafaxine 94
3. Interaction pharmacocinétique entre les ISRS et le tamoxifène 96
3.1. Impacts biologiques de l'interaction médicamenteuse 96
3.1.1. Etudes positives 96
3.1.2. Etude négative 101
3.2. Impacts cliniques de l'interaction médicamenteuse 101
3.2.1. Etudes positives 101
3.2.2. Etudes négatives 102
CONCLUSION 108
BIBLIOGRAPHIE 110
GLOSSAIRE 123

Table des illustrations

TABLEAU 1 : LA CLASSIFICATION T.N.M 31
TABLEAU 2 : CHOIX DE L'HORMONOTHERAPIE SELON LE STATUT MENOPAUSIQUE DE LA PATIENTE DANS LE CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE 48
TABLEAU 3 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ETUDES POSITIVES PORTANT SUR LES PATIENTES TRAITEES POUR CANCER DU SEIN PAR TAMOXIFENE ADJUVANT : MISE EN EVIDENCE D'UN RISQUE DE RECIDIVE PLUS ELEVE CHEZ LES METABOLISEURS LENTS 59
TABLEAU 4 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ETUDES NEGATIVES PORTANT PRINCIPALEMENT SUR LES PATIENTES CAUCASIENNES TRAITEES POUR CANCER DU SEIN PAR TAMOXIFENE ADJUVANT : FAIBLE RISQUE DE RECIDIVE CHEZ LES METABOLISEURS LENTS 62
TABLEAU 5 : MESURE DE LA QUALITE DE VIE EVALUEE AU BOUT DE 6 MOIS DE TRAITEMENT 73
TABLEAU 6 : MESURE DES SYMPTOMES DEPRESSIFS EVALUES AU BOUT DE 6 MOIS DE TRAITEMENT 74
TABLEAU 7 : TABLEAU RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DES ETUDES PORTANT SUR L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DES ISRS DANS LA DEPRESSION EN ONCOLOGIE 75
TABLEAU 8 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ESSAIS ETUDIANT L'EFFICACITE DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS SUR LA REDUCTION DES BOUFFEES DE CHALEUR. 86
TABLEAU 9 : TABLEAU RECAPITULATIF DU METABOLISME DES ISRS ET IRSNA AVEC LEURS POTENTIELS INHIBITEURS RESPECTIFS. 95
TABLEAU 10 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ETUDES POSITIVES ETUDIANT L'IMPACT BIOLOGIQUE DE L'INTERACTION TAMOXIFENE/ISRS 100
TABLEAU 11 : ASSOCIATIONS OBSERVEES ENTRE L'UTILISATION CONCOMITANTE D'ISRS AVEC LE TAMOXIFENE ET LA RECIDIVE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES DANOISES] 103
TABLEAU 12 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ETUDES NEGATIVES PORTANT SUR L'IMPACT CLINIQUE DE L'INTERACTION TAMOXIFENE/ISRS 106

FIGURE 1 : ANATOMIE SCHEMATIQUE DU SEIN 18
FIGURE 2 : LE RESEAU DE SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE NATIONALE DES CANCERS 19
FIGURE 3 : CARTE DE LA SITUATION DES REGISTRES DU CANCER EN FRANCE METROPOLITAINE AU 1ER JANVIER 2009 20
FIGURE 4 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE PAR CANCER DU SEIN EN FRANCE DE 1980 A 2005 21
FIGURE 5 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE DU CANCER DU SEIN EN FONCTION DE L'AGE EN FRANCE POUR L'ANNEE 2000 22
FIGURE 6 : CHAINE GANGLIONNAIRE MAMMAIRE 30
FIGURE 7 : CANCER CANALAIRE INFILTRANT ET CANCER CANALAIRE *IN SITU* 32
FIGURE 8 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN RECEPTEUR A HORMONE STEROÏDE 36
FIGURE 9 : MECANISME D'ACTION DES ŒSTROGENES, ANTI-ŒSTROGENES ET INHIBITEURS D'AROMATASE AU NIVEAU DES CELLULES MAMMAIRES TUMORALES HORMONODEPENDANTES 40
FIGURE 10 : ACTION AGONISTE ET ANTAGONISTE DU TAMOXIFENE.ANONYME 42
FIGURE 11 : LES DIFFERENTES ETAPES DU CYCLE CELLULAIRE 43
FIGURE 12 : PRISE EN CHARGE DU CANCER DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE : ARBRE DECISIONNEL 49

FIGURE 13 : VOIES METABOLIQUES PARTIELLES DU TAMOXIFENE 53
FIGURE 14 : MECANISMES MOLECULAIRES A L'ORIGINE D'UNE ANOMALIE DU METABOLISME..... 55
FIGURE 15 : LOCALISATION DES NEURONES SEROTONINERGIQUES DANS L'ENCEPHALE 67
FIGURE 16 : TRANSMISSION CHIMIQUE DU NEURONE A (EMETTEUR) AU NEURONE B (RECEPTEUR) 69
FIGURE 17 : CONSEQUENCES D'UN TRAITEMENT AIGU (FIGURE A) OU CHRONIQUE (FIGURE B) PAR LES ISRS SUR LA NEUROTRANSMISSION SEROTONINERGIQUE 70
FIGURE 18 : PHYSIOPATHOLOGIE DES BOUFFEES DE CHALEUR ET CIBLES THERAPEUTIQUES POTENTIELLES 78
FIGURE 19 : 82
FIGURE 20 : DIMINUTION DU SCORE DES BOUFFEES DE CHALEUR SELON LA DOSE DE VENLAFAXINE 85
FIGURE 21 : METABOLISME DE LA PAROXETINE 90
FIGURE 22 : METABOLISME DE LA FLUOXETINE 91
FIGURE 23 : METABOLISME DE LA SERTRALINE 92
FIGURE 24 : METABOLISME DE LA FLUVOXAMINE 93
FIGURE 25 : METABOLISME DU CITALOPRAM 94
FIGURE 26 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VENLAFAXINE ANONYME..... 94
FIGURE 27: ASSOCIATION ENTRE LES CONCENTRATIONS MOYENNES D'ENDOXIFENE ET L'UTILISATION D'ISRS 97
FIGURE 28 : LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DU TAMOXIFENE ET SES METABOLITES CHEZ 12 FEMMES RECEVANT 20MG/J DE TAMOXIFENE, AVANT PUIS 4 SEMAINES APRES LA PRISE DE PAROXETINE 98
FIGURE 29 : RISQUE DE MORTALITE PAR CANCER DU SEIN EN FONCTION DU TYPE D'ISRS 102

Liste des abréviations

4-HT	4-hydroxytamoxifène
5-HT	5-hydroxytryptamine
ACR	american college of radiology
ACTH	hormone corticotrope
ADN	acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	autorisation de mise sur le marché
ARNm	acide ribonucléique messager
ATAC	arimidex, tamoxifen alone or in combination
ATLAS	adjuvant tamoxifen longer against shorter
ATTOM	adjuvant tamoxifen treatment offer more
BRCA1	breast cancer n° 1
BRCA2	breast cancer n° 2
CépiDc	centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIRC	centre international de recherche sur le cancer
CIVD	coagulation intra-vasculaire disséminée
Cmax	concentration plasmatique maximale
CYP	cytochrome P450
DFS	disease free-survival (survie sans maladie)
DIM	départements d'information médicale des hôpitaux
DRFS	distant recurrence-free survival (survie sans rechute à distance)
EFS	event free-survival (survie sans évènement)
EM	métaboliseurs rapide
EMEA	european medicines agency (agence européenne des médicaments)
ERE	eléments de réponse aux œstrogènes
FDA	food and drug administration
FGF	fibroblast growth factor
FNCLCC	fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
GH	growth hormone
HDL	high-density lipoprotein
HER2	human epidermal growth factor receptor
hetEM	hétérozygotes avec présence d'un allèle nul ou faible
HR	hazard ratio
IC 95 %	intervalle de confiance à 95%
IGF1	insulin growth factor 1
ILBC	international ietrozole breast cancer group
IM	métaboliseurs intermédiaires
INSERM	institut national de la santé et de la recherche médicale
INVS	institut de veille sanitaire
IRM	imagerie par résonance magnétique

IRSNa	inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LBD	domaine de liaison de l'hormone
LDL	low density lipoprotein
LH	hormone lutéinisante
LH-RH	luteinizing hormone releasing hormone
MR	metabolic ratio
N-CoR	nuclear receptor corepressor
OMS	organisation mondiale de la santé
OR	odds ratio
P	probabilité
PCR :	polymerase chain reaction
PFS	progression free-survival (survie jusqu'à progression)
PM	métaboliseurs lents
PMSI	programme de médicalisation des systèmes d'information
RE- α	récepteur aux œstrogènes α
REA	repressor of estrogen receptor activity
RE-β	récepteur aux œstrogènes β
RFLP	restriction fragment length polymorphism
RFS	recurrence free survival (survie sans rechute)
RH	releasing hormone
RNHE	registre national des hémopathies de l'enfant
RNTSE	registre national des tumeurs solides de l'enfant
RP-A	récepteur à la progestérone A
RP-B	récepteur à la progestérone B
RR	risque relatif
SERM	modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes
SMRT	silencing mediator for retinoid and thyroid hormon receptor
SULT	sulfotransférase
TEAM	tamoxifen exemestane adjuvant multicenter study
THS	traitement hormonal substitutif
TGF α	transforming growth factor α
TGF β	transforming growth factor β
UGT	UDP-glucuronyl transférase
Vd	volume apparent de distribution
Wt	allèle sauvage

INTRODUCTION

Le cancer du sein, constitue un problème majeur de santé publique. En France, il se situe, tous sexes confondus, au deuxième rang des cancers derrière celui de la prostate. Il représente la première cause de cancer chez les femmes et son incidence a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. C'est pourquoi, depuis 2000, la France s'est dotée d'une politique de lutte contre le cancer avec différents plans qui ont marqué cet engagement gouvernemental.

En 1976, le tamoxifène fait son apparition dans le cancer du sein et est mis sur le marché en France. C'est le premier anti-œstrogène disponible. Au cours des années, des effets indésirables ont été rapportés tels que des bouffées de chaleur, une prise de poids et le recul d'utilisation a mis en évidence une toxicité à long terme marquée par une augmentation du risque thromboembolique et de l'incidence du cancer de l'endomètre. Malgré cette toxicité, le tamoxifène reste aujourd'hui le traitement standard actuel de l'hormonothérapie adjuvante lorsque la tumeur primitive contient des récepteurs hormonaux en excès (environ deux tiers des cancers du sein). Il constitue donc une option thérapeutique largement prescrite de part son utilisation possible aussi bien chez les femmes ménopausées que non ménopausées.
Récemment, il a été mis en évidence que le tamoxifène pouvait être considéré comme une pro-drogue qui requérait une activation métabolique faisant intervenir le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) afin d'obtenir son activité pharmacologique. L'endoxifène a alors été identifié comme le métabolite principal responsable de l'activité du tamoxifène. Ainsi, il a été suggéré qu'une inhibition de l'activité du cytochrome P450 2D6 pourrait être responsable d'une moindre efficacité du tamoxifène via une diminution des concentrations plasmatiques d'endoxifène.

Nous verrons, dans quelles mesures le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 peut avoir une influence sur l'efficacité clinique du tamoxifène. En effet, les patients présentant une déficience enzymatique seraient exposés à un risque de récidive plus important de cancer du sein du fait d'une diminution du métabolisme du tamoxifène.

Puis, dans un deuxième temps, sera abordé le problème que peut poser l'utilisation concomitante de médicaments inhibant le cytochrome P450 2D6, notamment, des

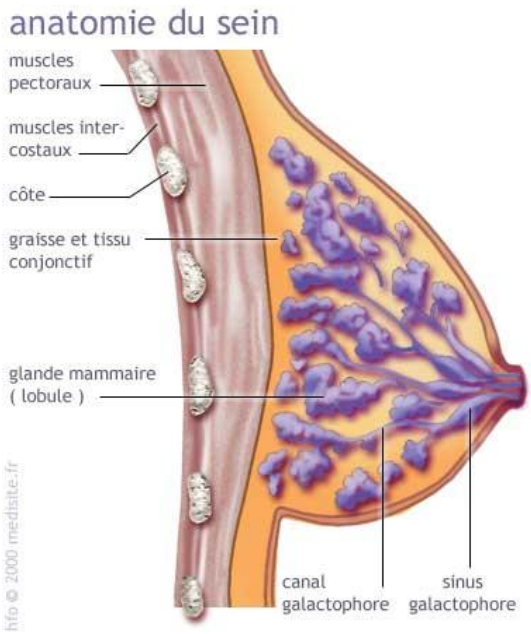
antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa) prescrits non seulement dans la dépression mais aussi pour traiter les bouffées de chaleur chez les femmes ayant un cancer du sein et prenant du tamoxifène. Nous verrons notamment que ces antidépresseurs présentent un potentiel d'inhibition de ce cytochrome plus ou moins important selon la molécule. Enfin, nous évaluerons d'après les études disponibles s'il existe effectivement une interaction cliniquement significative entre certains ISRS et le tamoxifène et si des précautions doivent être respectées en cas d'association.

I. LE CANCER DU SEIN

Le sein est une glande superficielle plaquée contre le thorax, entre la peau dessus et le muscle grand pectoral dessous. Il est plus développé chez la femme que chez l'homme.

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Il naît dans les unités ducto-lobulaires dont la fonction est de sécréter le lait. La glande mammaire est en effet constituée de lobules (chaque sein contient de 15 à 25 lobules) qui forment l'arbre canalaire mammaire (Figure 1). Ensuite se trouvent successivement les canaux galactophores, les sinus lactifère et enfin le canal collecteur **[102]**.

Figure 1 : Anatomie schématique du sein [118]



1. Epidémiologie

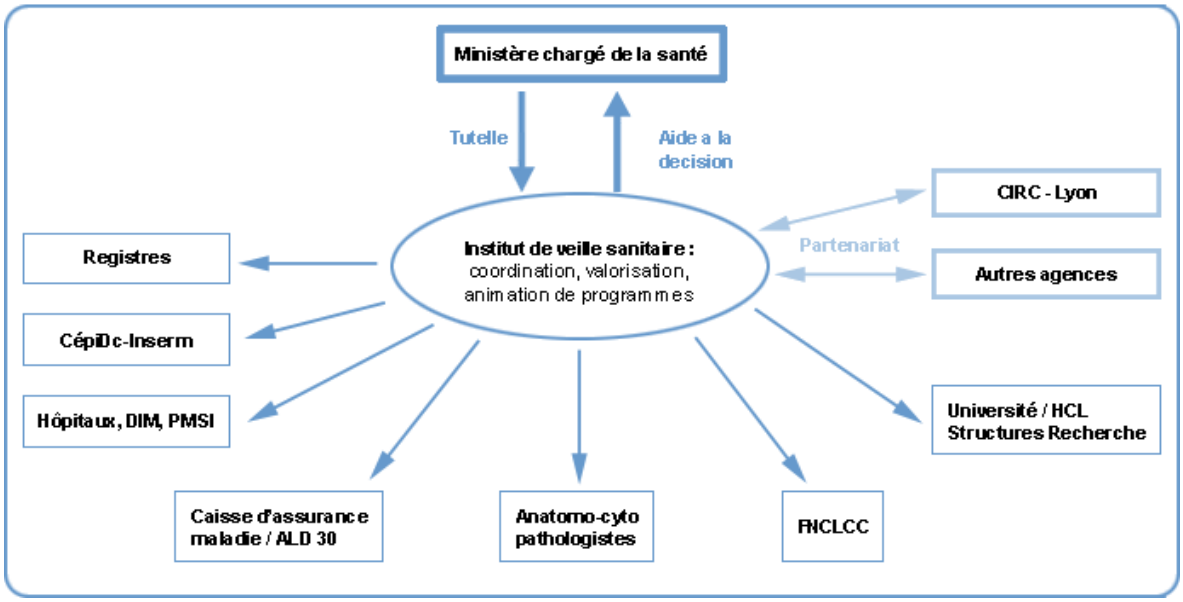
1.1. Les différents acteurs de la surveillance épidémiologique nationale des cancers en France

La lutte contre le cancer est une priorité gouvernementale qui fait l'objet d'un plan quinquennal de mobilisation nationale. Ainsi, la surveillance épidémiologique des cancers a été confiée à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Outre la surveillance et l'observation permanente de l'état de santé de la population, l'InVS a pour mission d'alerter les pouvoirs

publics en cas de menace pour la santé de la population et d'en identifier les causes. Il est l'interlocuteur privilégié des pouvoirs publics.

Pour mettre en œuvre ce programme, l'InVS a d'abord développé un partenariat avec les registres du cancer du réseau Francim, association regroupant tous les registres qualifiés de cancers français, et le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc), qui dispose de l'ensemble des données sur les causes médicales de décès fournies par les certificats de décès (Figure 2).

Figure 2 : Le réseau de surveillance épidémiologique nationale des cancers [112]



PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

DIM : départements d'information médicale des hôpitaux

FNCLCC : fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer

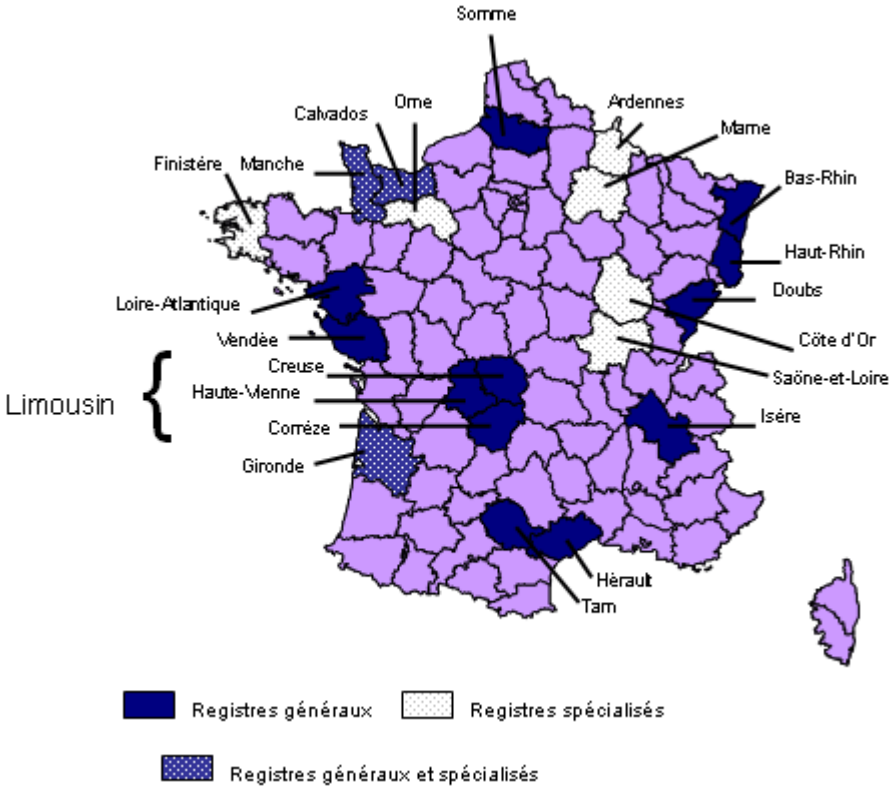
INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

En 2009, la France métropolitaine dispose d'un réseau de 25 registres (figure 3) **[112]** :

- 13 registres généraux métropolitains couvrant 15 départements répartis sur l'ensemble du territoire et représentant plus de 18,5% de la population
- 12 registres spécialisés :
  - 9 registres "d'organe" : cancer du sein et cancers gynécologiques en Côte d'Or
  - le registre multicentrique à vocation nationale des mésothéliomes pleuraux, Mésonat
  - 2 registres nationaux de l'enfant couvrant l'ensemble des cancers survenant entre 0 et 14 ans inclus : registre national des hémopathies de l'enfant (RNHE) qui

dispose de données nationales depuis 1990 et registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE) qui dispose de données depuis 2000.

Figure 3 : Carte de la situation des registres du cancer en France métropolitaine au 1er janvier 2009 [112]



En plus de ces registres métropolitains, on dispose de registres généraux outremarins : à la Martinique, à la Réunion, en Polynésie française et en Nouvelle Calédonie.

1.2. Fréquence et mortalité du cancer du sein

1.2.1. *Augmentation avec le temps*

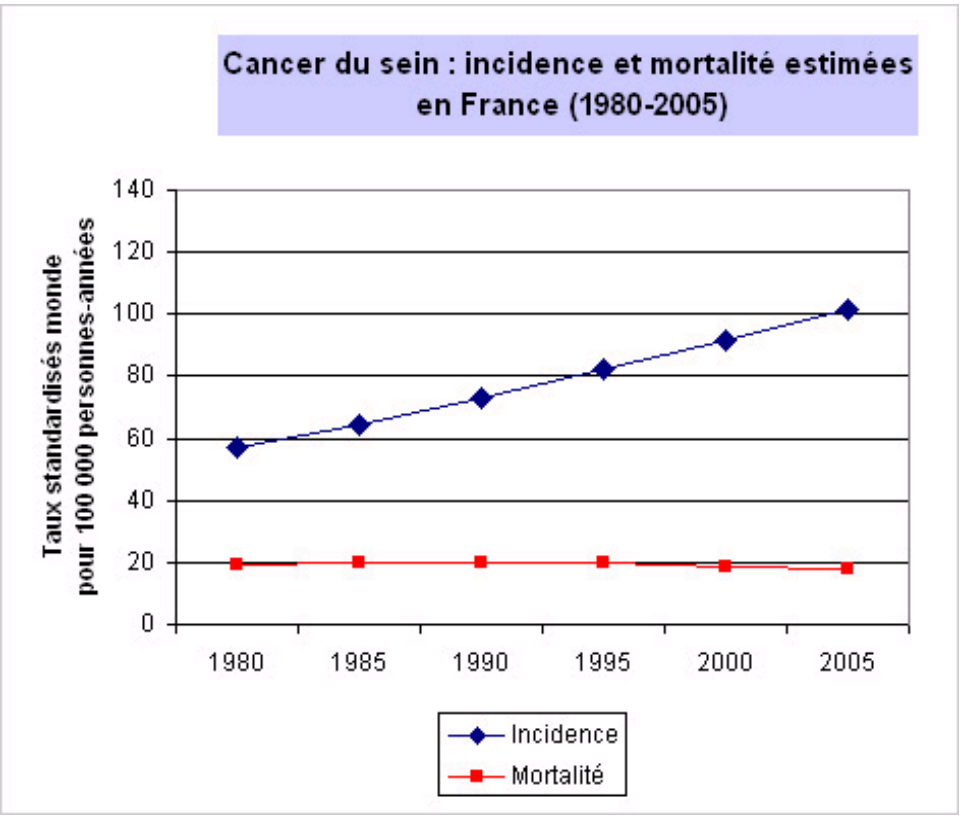
Le cancer du sein est, dans la plupart des pays, le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité chez la femme. Chaque année dans le monde, plus d'un million de nouveaux cas apparaissent, soit 30% des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés et 14% dans les pays en voie de développement. Il s'agit donc d'un cancer dont la fréquence augmente partout, avec des variabilités diverses selon les pays **[83]**.

En France, le cancer du sein reste la première cause de cancer chez les femmes et représente plus d'1 nouveau cas de cancer sur 3 (36,7% en 2008) sur l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Il se situe, tout sexe confondu, au 2ème rang de tous les cancers, derrière

celui de la prostate. L'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies (entre 1980 et 2005, + 2,42% par an en moyenne). Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas a pratiquement doublé, et continue d'augmenter encore aujourd'hui. Avec 11 201 décès par an dans les années 2000, le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Toutefois, il est intéressant de noter que la mortalité, qui était restée stable depuis 1980, amorce une décroissance à partir de 2000 (Figure 4).

Ainsi, les courbes d'évolution de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein tendent à s'inverser à partir de 2000. L'amélioration des thérapeutiques et un diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France semblent être responsables de la diminution de la mortalité. L'augmentation de l'incidence pourrait s'expliquer, quant à elle, par les effets indésirables de certains traitements hormonaux, la modification du mode de vie (prise d'alcool, obésité) ou par l'exposition à certaines substances (polluants…) **[114].**

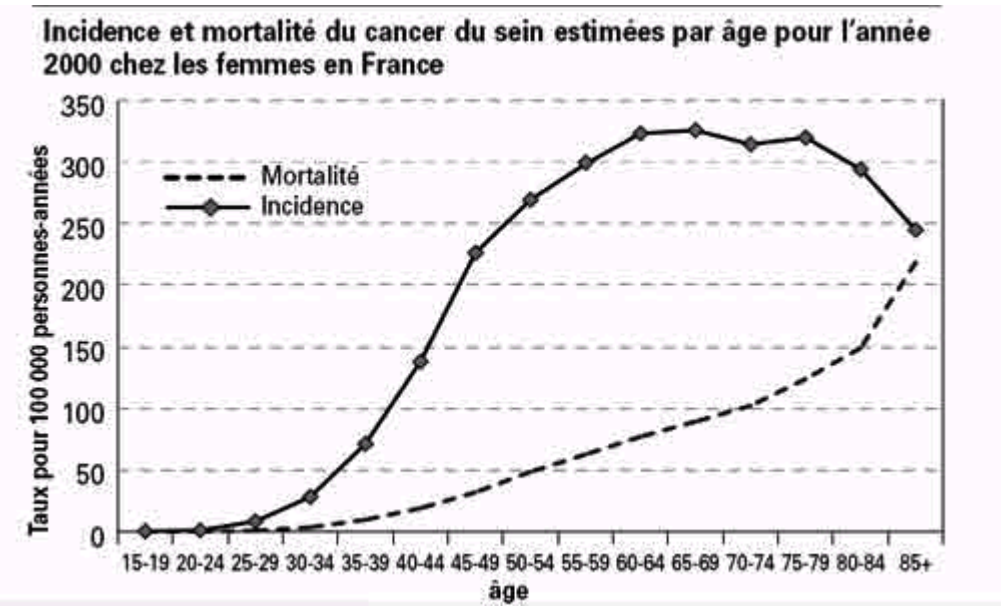
Figure 4 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France de 1980 à 2005 [93]



1.2.2. *Augmentation avec l'âge*

Les cancers du sein sont rares avant l'âge de 25 ans. Leur incidence augmente à partir de l'âge de 30 ans jusqu'à environ 50 ans pour atteindre une valeur maximale de 320 cas pour 100 000 à partir de 60 ans. Cette évolution croissante n'est observée que pour les cancers hormonodépendants. Puis, une diminution légère à partir de 85 ans (245 cas pour 100 000) est observée. La mortalité du cancer du sein augmente, quant à elle, à partir de 30 ans de façon linéaire jusqu'à 85 ans pour atteindre 220 décès pour 100 000. A partir de cet âge, la mortalité augmente plus fortement jusqu'à des valeurs proches de celles de l'incidence (Figure 5).

Figure 5 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en fonction de l'âge en France pour l'année 2000 [93]



En conclusion, le cancer du sein est un problème majeur de santé publique, notamment du fait d'un fort accroissement de son incidence, surtout chez les femmes jeunes et actives, et également du fait d'une mortalité prématurée importante.

1.3. Les facteurs de risque

Le cancer du sein est essentiellement un cancer de la femme. Il est rare chez l'homme (moins d'un cancer du sein sur 100) mais est plus grave, le diagnostic étant souvent plus tardif.

1.3.1. *L'âge*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein **[100]**. Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune (environ 15 à 20 % sont diagnostiqués avant 50 ans) et c'est d'ailleurs parmi ces cancers que la fréquence d'une mutation chromosomique de type BRCA1 (Breast cancer n° 1) et BRCA2 (Breast cancer n° 2) est la plus importante.

1.3.2. *Les causes génétiques*

Il est démontré que 20% à 30% des femmes atteintes du cancer du sein présentent au moins un parent de premier degré (mère, sœur) avec des antécédents de cancer du sein. Cependant, seuls 5% à 10% des cancers du sein diagnostiqués sont des cancers du sein à prédisposition génétique qui se transmettent selon un mode autosomique dominant.
Deux gènes sont identifiés comme responsables sont responsables de 3% à 8% des cas de cancers du sein et de 15% à 20% des cas familiaux **[100]** :

- BRCA1 sur le chromosome 17. Plus de 500 mutations ou variations de séquence ont déjà été décrites.
- BRCA2 sur le chromosome 13. Plus de 100 mutations différentes ont été dénombrées.

Les mutations du gène BRCA1 sont observées chez 7% des familles atteintes de cancers et sont associées à un risque plus élevé (40%) de cancer du côlon ou de la prostate. Les mutations du gène BRCA2 sont, quant à elles, identifiées chez 10% à 20% des familles atteintes de cancer du sein et sont associées à un risque plus élevé de cancers du sein ou de l'ovaire **[108]**. Le risque de cancer du sein avant l'âge de 70 ans a été estimé à environ 65% en cas de mutation de BRCA1 et 45% pour les porteuses d'une mutation sur le BRCA2 **[5]**. A noter que d'autres gènes ont été identifiés tel que le gène P53 qui est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée. Cette protéine est impliquée dans la moitié des cancers chez l'Homme.

Plusieurs signes peuvent faire penser à un cancer du sein à prédisposition génétique :

- Âge jeune de la patiente (moyenne de 43 ans au lieu de 60 ans dans les formes non transmissibles)
- Antécédents familiaux de cancer du sein
- Cancer survenant au niveau des deux seins de manière successive ou simultanée
- Apparition d'un second cancer au niveau de l'ovaire

- Type histologique médullaire du cancer

1.3.3. *Les facteurs hormonaux*

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant et les facteurs augmentant les taux d'œstrogènes constituent donc un risque. Schématiquement, le risque de cancer du sein croît avec le nombre de cycles menstruels qu'ils soient artificiels (pilule œstroprogestative) ou naturels **[24]**.

Puberté précoce (<12ans) et ménopause tardive (>55 ans) :

Les femmes présentant une ménopause naturelle après 55 ans ont un risque doublé par rapport aux femmes ménopausées avant 45 ans. De même, les femmes ayant subi une ovariectomie avant 35 ans présentent un risque de cancer du sein inférieur de moitié par rapport aux femmes ménopausées naturellement **[100]**. En effet, un plus grand nombre de cycles menstruels reflète une plus longue exposition aux œstrogènes endogènes et donc un risque accru de cancer du sein **[22]**.

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires ainsi qu'une sensibilité anormale de la glande mammaire aux hormones à cette période de la vie.

Age de la première grossesse :

Il semble y avoir une augmentation transitoire du risque de cancer du sein chez les femmes nullipares ou ayant eu une première grossesse tardive. Le risque est doublé quand la première grossesse survient après 30 ans, par rapport aux femmes ayant eu leur premier enfant avant 20 ans **[100]**. Ce sont, en effet, les cycles précédant la première grossesse menée à terme qui semblent les plus dangereux pour le sein. La grossesse, quant à elle, protège le sein par la modification des cellules mammaires dans le sens d'une plus grande différenciation. Les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes en particulier hormonaux.

Traitement hormonal substitutif (THS) :

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause augmentent sensiblement le risque de cancer du sein en corrélation avec leur durée d'utilisation. Le risque est particulièrement accru pour les associations œstroprogestatives. En outre, on observe une diminution du risque de

cancer du sein 5 ans après l'interruption des THS. De plus, ces derniers augmentent la densité mammaire réduisant ainsi la performance de la mammographie de dépistage **[14]**.

Contraception œstroprogestative :

L'augmentation du risque reste très faible chez les utilisatrices actuelles de contraceptifs oraux oestroprogestatifs. Mais ce risque perdure 10 ans après l'arrêt du traitement pour devenir identique au risque moyen de cancer du sein de la population générale.
Avant la ménopause, le recours à des progestatifs normodosés oraux pendant plusieurs années augmente d'environ 1,5 fois le risque de cancer du sein. L'évaluation du risque éventuel lié aux progestatifs faiblement dosés est limitée **[4]**.

1.3.4. *Les radiations*

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi suite à l'exposition des bombes atomiques au Japon. En effet, le risque de cancer du sein semble plus grand chez les femmes qui ont été irradiées durant leur adolescence par des doses non mortelles lors des explosions nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki. Cette période correspond à une immaturité des canaux terminaux et des lobules, les rendant alors plus sensibles aux carcinogènes exogènes **[106]**.
Actuellement, le traitement de certains cancers (maladie de Hodgkin en particulier) par radiothérapie du thorax augmenterait substantiellement le risque de cancer du sein chez la jeune femme **[92]**. De plus, l'irradiation répétée des seins, lors de mammographies de dépistage, favorise vraisemblablement le développement de quelques cancers du sein, ce qui incite à limiter la fréquence des mammographies et à ne pas les débuter trop tôt. Pour un dépistage débuté à partir de l'âge de 40 ans, il a été estimé que 7 à 31 participantes sur 100 000 décèderaient d'un cancer radio-induit **[7]**.

1.3.5. *L'obésité*

L'obésité ou la prise de poids à l'âge adulte, augmenteraient le risque de cancer du sein. Une étude récente **[35]** a révélé que les femmes qui prenaient environ 27,5 kg ou plus après 18 ans avaient un risque accru de 50% de développer un cancer du sein par rapport à celles dont le poids est resté constant. Après la ménopause, une prise de poids d'environ 11 kg ou plus a été associée à un risque accru de 18% de développer un cancer du sein. Au contraire, la perte d'au moins 11 kg après la ménopause et le maintien de cette perte de poids seraient responsables d'une réduction du risque de 57%. En effet, chez les femmes ménopausées, les œstrogènes circulants sont principalement produits dans le tissu adipeux. Une quantité importante

d’adipocytes augmente, donc, le niveau d'œstrogènes tissulaires et par conséquent la probabilité de développer un cancer du sein.

1.3.6. *L’alcool*

Une méta-analyse récente **[9]** suggère que l'équivalent de 2 verres d’alcool par jour (ou 24g d’alcool) pourrait augmenter le risque de cancer du sein de 21%. Une consommation d'alcool faible à modérée (de 3 à 4 verres par semaine) est également associée à une légère augmentation du risque de cancer du sein. Cet accroissement du risque est dose-dépendant et existe indépendamment du type de boissons alcoolisées consommées. L'un des mécanismes les plus susceptibles d’expliquer cet effet serait une élévation des niveaux d’œstrogènes et d’androgènes. Ainsi, la réduction de la consommation d’alcool pourrait être une stratégie visant à réduire le risque de cancer du sein chez les consommateurs réguliers d'alcool **[2]**.

2. Diagnostic

2.1. Dépistage

En dehors de tout risque individuel particulier, la prudence clinique consiste à proposer à toutes les femmes de plus de 40-45 ans un dépistage incluant un examen médical périodique des seins et une mammographie tous les deux ans. Toutefois, après 50 ans, cette démarche individuelle peut être incluse dans une stratégie organisée de dépistage de masse. Les recommandations officielles préconisent, en effet, un dépistage par la mammographie seulement chez les femmes de 50 à 69 ans avec un intervalle de 2 à 3 ans. Une plus faible valeur prédictive chez les femmes de 40 à 49 ans ainsi qu’une détection possible de cancers non-évolutifs ou le risque de radiation sont autant d’arguments pour ne pas étendre le dépistage à cette tranche d’âge **[112]**.

Chez les patientes à haut risque de cancer du sein, la surveillance nécessite d’être rapprochée. Une mammographie doit alors être proposée tous les 1 à 2 ans à partir de 40 ans, avec ou sans examen clinique associé. Compte tenu des difficultés de lecture mammographique chez les femmes de moins de 50 ans, d’autres techniques d’imagerie comme l’IRM (imagerie par résonance magnétique) doivent être envisagées dans ces groupes à haut risque **[100]**.

Pour les femmes de moins de 40 ans, bien qu’il n’y ait actuellement aucune preuve convaincante de l’efficacité du dépistage basé sur l’autopalpation ou l’examen clinique des seins, ces techniques peuvent être recommandées dès l'âge de 20 ans.

En effet, toutes les femmes devraient se familiariser à la fois avec l'aspect et la sensation de leurs seins pour détecter tout changement éventuel et le signaler sans délai à leur médecin **[106]**.

2.2. Examen clinique

Le cancer du sein est généralement asymptomatique notamment quand la tumeur est de petite taille, c'est-à-dire au moment où elle peut être soignée le plus aisément. Ceci montre l'importance de la réalisation d'un examen clinique des seins régulier. Ce dernier concerne toujours les deux glandes mammaires, les aisselles et les creux sus-claviculaires **[100]**. Une attention particulière sera porté à la forme, la texture, la modification de la peau (capitons, rougeur) et à l'asymétrie des seins. Cet examen clinique doit aussi être l'occasion d'une anamnèse à la recherche de facteurs de risque particuliers de cancer du sein. Bien qu'il n'ait pas été prouvé que l'auto-examen réduise la mortalité par cancer du sein, l'amélioration des schémas thérapeutiques au stade précoce de la maladie (particulièrement chez les femmes de moins de 40 ans) est un argument pour recommander fortement l'examen clinique et l'auto examen des seins. Plus récemment, des essais cliniques randomisés portant sur l'association d'un examen clinique des seins à la mammographie de dépistage ont montré une augmentation de la sensibilité, en particulier chez les jeunes femmes chez qui la mammographie peut s'avérer moins efficace **[108]**.

L'examen clinique se fait en 2 temps : l'inspection et la palpation

- l'inspection se fait en position debout ou assise, au repos puis bras levés et pectoraux contractés. Une attraction cutanée, une rétraction mamelonnaire et un écoulement mamelonnaire spontané et sanglant seront recherchés. D'autres symptômes tels que des mastodynies, une déformation persistante du sein, un érythème ou une ulcération cutanée peuvent également être les premiers signes cliniques observés **[106]**.
- la palpation, quant à elle, est réalisée en position couchée, à la recherche d'un nodule suspecté « malin » lorsqu'il présente les caractéristiques cliniques suivantes : dur, indolore, irrégulier, éventuellement fixé à la peau ou au plan pectoral **[100]**. Bien que plus de 80% des nodules palpables soient bénins, ce diagnostic ne peut être retenu qu'après une exploration complète.

La détection précoce demeure donc le principal moyen de défense à la disposition des patientes pour prévenir le développement du cancer du sein.

2.3. **Imagerie**

2.3.1. ***Mammographie***

De nombreux essais randomisés ont clairement montré que la mammographie réduisait le risque de mortalité du cancer du sein. En effet, la détection précoce du cancer du sein par mammographie peut conduire à un plus large choix de schémas thérapeutiques, y compris par une chirurgie moins agressive (par exemple tumorectomie *versus* mastectomie) ou par des thérapies adjuvantes. Le bénéfice de la mammographie chez les femmes âgées de 50 à 74 ans, correspond à une réduction de 30% du risque de décès par cancer du sein. Pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, le risque de décès est diminué de 17% **[106]**.

La mammographie est donc l'examen essentiel bénéficiant d'une fiabilité élevée (environ 90%). Elle est pratiquée sur les deux seins avec deux incidences (angles) par sein et parfois des clichés en agrandissement. Il existe un consensus international pour décrire les anomalies constatées selon la classification de l'*American College of Radiology* (ACR).
Bien que la mammographie reste l'approche la plus rentable pour le dépistage du cancer du sein, la sensibilité (67,8%) et la spécificité (75%) ne sont pas idéales et sont variables selon l'âge de la patiente et l'expérience des radiologues. Comme indiqué précédemment, la mammographie combinée avec l'examen clinique des seins augmente la sensibilité (77,4%) avec une réduction modeste de la spécificité (72%) **[108]**.

2.3.2. ***Echographie***

L'échographie est un examen complémentaire à la mammographie quand celle-ci reste douteuse (10% des cas). Elle permet alors de mettre en évidence le contenu liquidien des formations nodulaires. Cependant, l'échographie est limitée par un certain nombre de facteurs dont l'incapacité à détecter des microcalcifications et une faible spécificité (34%), ce qui ne lui permet pas d'être un dispositif de dépistage à part entière et ne remplace donc pas la mammographie **[108]**.

2.4. **Diagnostic histologique**

En cas d'anomalie à l'examen clinique ou à l'imagerie, une preuve histologique est nécessaire. Le diagnostic histologique est un diagnostic préopératoire recommandé pour organiser la prise en charge chirurgicale. La biopsie en constitue l'élément de base. Elle peut être réalisée soit à l'aiguille, soit chirurgicalement soit extemporanément c'est-à-dire avec

lecture immédiate et traitement chirurgical immédiat. Dans ce dernier cas, un examen anatomopathologique plus approfondi est réalisé et permet, entre autres, de doser les récepteurs hormonaux. Plus rarement, c'est la cytologie qui permet de porter le diagnostic, de donner un cytopronostic et de doser les récepteurs hormonaux. En cas de doute, on réalise systématiquement une biopsie. Dans certains cas, seule l'exérèse avec repérage radiologique au préalable permet de faire le diagnostic.

2.5. **Bilan d'extension**

2.5.1. ***Extension locale***

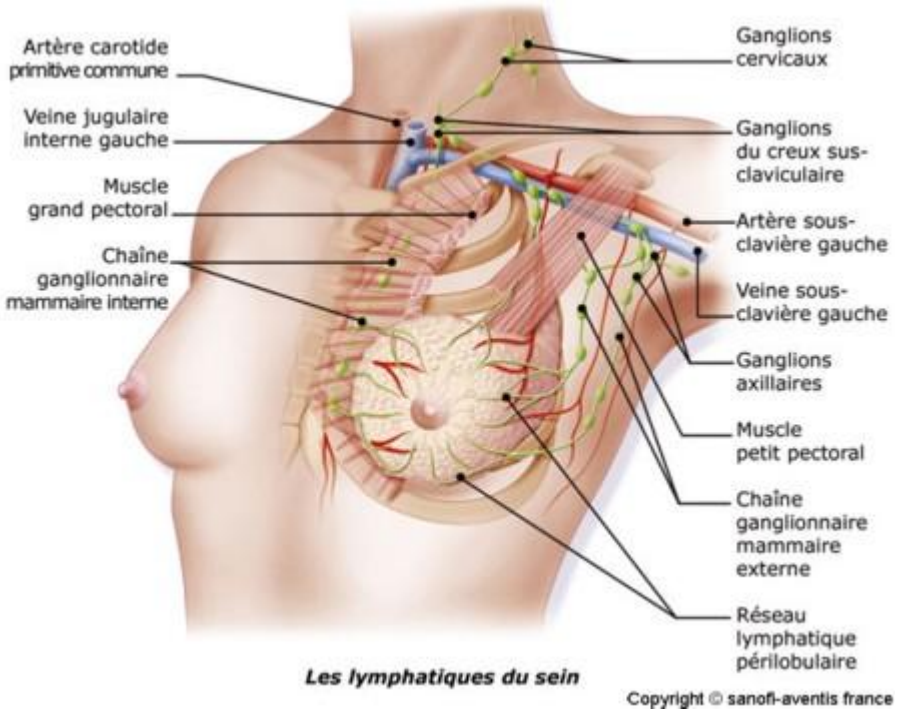
Les carcinomes mammaires se développent dans le sein de proche en proche en suivant l'arborisation galactophorique puis en franchissant les parois canalaires pour envahir le stroma et la graisse mammaire. L'atteinte localisée correspond à un stade précoce de la maladie où la tumeur est encore peu volumineuse mais les cellules malignes commencent à envahir les tissus voisins. Dans ce cas, elles sont limitées au sein et les ganglions axillaires ne sont pas atteints. A un stade plus évolué, le cancer se fixe à la peau, au mamelon et au muscle pectoral.

2.5.2. ***Extension générale (envahissement par voie lymphatique et sanguine)***

Le drainage principal se fait vers les ganglions axillaires et ce d'autant plus que la tumeur est externe. Les ganglions de la partie basse de l'aisselle (niveau I) sont envahis les premiers, puis sont atteints successivement les ganglions en arrière du muscle petit pectoral (niveau II) et ceux en position sous-claviculaires (niveau III) (Figure 6).

Les ganglions de la chaîne mammaire interne et du creux sus-claviculaire homolatéral peuvent être directement concernés par l'extension des localisations tumorales internes et centrales. Ces ganglions n'étant pas aisément explorables, on peut seulement estimer le risque de leur envahissement en fonction de la topographie de la tumeur primitive et du degré d'extension métastatique dans l'aisselle.

Figure 6 : Chaine ganglionnaire mammaire [119].



La taille tumorale, la fixation à la peau ou à la paroi thoracique, la présence de signes inflammatoires, la palpation d'adénopathies axillaires et/ou sus-claviculaires, constituent les éléments cliniques essentiels de l'évaluation de l'extension locorégionale **[100]**.

2.5.3. *Extension métastatique*

Le risque métastatique croît avec la taille de la tumeur primitive et surtout avec l'importance de l'envahissement ganglionnaire axillaire qui constitue le marqueur déterminant de cette extension métastatique. Les localisations viscérales les plus fréquentes sont les poumons et la plèvre, le foie ainsi que le cerveau et ses enveloppes. Le squelette, en particulier axial, constitue aussi un siège d'extension métastatique.

La recherche de localisations métastatiques asymptomatiques ne concerne que les formes invasives et est inutile pour les tumeurs de petite taille (moins d'un centimètre). Des examens complémentaires seront alors réalisés **[100]** :

- une scintigraphie osseuse du corps entier complétée éventuellement par des radiographies centrées sur les anomalies de fixation.
- un cliché thoracique
- une échographie hépatique
- un bilan hématologique et biologique (dont mesure de la calcémie)

- le dosage du marqueur CA. 15-3 à titre de dosage de référence. Ce marqueur tumoral est une glycoprotéine présente au pôle ductal des cellules épithéliales normales de nombreux tissus (sein, utérus, ovaire,...). Dans les cellules cancéreuses elle s'exprime sur toute la surface cellulaire d'où elle est libérée dans la circulation sanguine.

A la fin du bilan d'extension, il est possible d'établir une classification pré-thérapeutique de type TNM qui prend en compte la tumeur primitive (T), l'état des ganglions axillaires (N) et l'existence de métastases (M) (Tableau 1) **[100]**.

Tableau 1 : La classification T.N.M [115]

T: extension locale	Dimension de la tumeur	N: extension loco-régionale	Atteinte des ganglions	M : extension à distance	Métastases
T1	tumeur < 2 centimètres	N0	pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale	M0	absence de métastases
T2	dimension comprise entre 2 et 4 centimètres	N1	1 ganglion homolatéral < 3 centimètres	M1	présence de métastases
T3	tumeur > 4 centimètres	N2	• 1 ganglion homolatéral de dimension 3 à 6 centimètres • ganglions homolatéraux, controlatéraux ou bilatéraux < 6 centimètres		
T4	extension aux structures adjacentes (os, tissus mous, muscles)	N3	ganglion(s) > 6 centimètres		

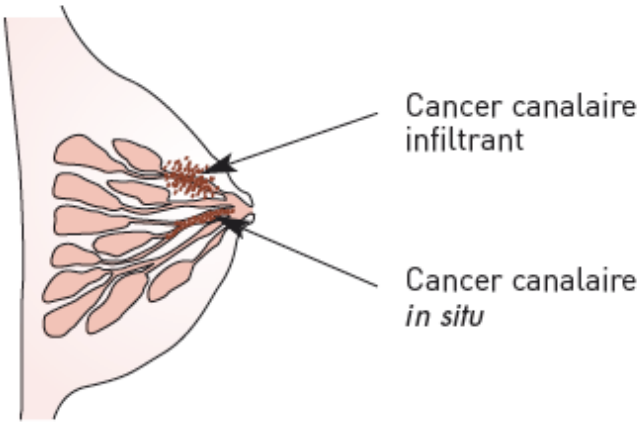
3. Les différents types de cancer du sein

3.1. Classification histologique des cancers du sein

Le type histologique des cancers est un élément important pour le pronostic et le choix de la thérapeutique. Plusieurs critères sont alors à considérer :

- l'origine anatomique c'est-à-dire le point de départ du cancer, canalaire lobulaire ou autre. 98% des tumeurs malignes du sein sont représentées par des adénocarcinomes développés à partir des canaux galactophores et des lobules.
- l'effraction ou non de la membrane basale du tissu conjonctif. Quand cette membrane est franchie, on parle de carcinome infiltrant. Dans le cas contraire, il s'agit de carcinome non infiltrant, alias *in situ* (Figure 7). Le cancer infiltrant est un cancer qui envahit le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant.
- la différenciation cellulaire de la tumeur qui permet une classification en différents grades.
- l'envahissement local des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Figure 7 : Cancer canalaire infiltrant et cancer canalaire *in situ* [109]



De nombreuses classifications ont été proposées et c'est actuellement la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 1981) qui est la plus souvent utilisée **[120]**.

3.1.1. *Les carcinomes non infiltrants (in situ)*

<u>Carcinome canalaire in situ (CCIS) ou carcinome intracanalaire :</u>

Le carcinome canalaire *in situ* représente 15% à 20 % des carcinomes mammaires et exprime dans 75% des cas les récepteurs œstrogéniques **[26]**. Il correspond à une prolifération de cellules épithéliales malignes à l'intérieur des canaux galactophoriques. Il n'y a pas de

franchissement de la membrane basale et donc pas d'envahissement du tissu conjonctif. Cependant, 25% à 50% des carcinomes canalaires *in situ* non traités évoluent vers un cancer infiltrant **[6]**.

La classification histologique se fait selon différents niveaux de différenciation cellulaire. Il en découle une classification basée sur le grade nucléaire dérivant de celle décrite par Holland et Coll : le grade est désigné en fonction de l'aspect des noyaux des cellules carcinomateuses. Si les noyaux sont de petite taille, réguliers entre eux, comportant une chromatine fine, on parle de carcinome canalaire in situ de bas grade nucléaire. A l'inverse, si les noyaux sont de taille variable (dits pléomorphes) et avec une chromatine grumelée, le carcinome canalaire *in situ* est dit à haut grade nucléaire. Il est prouvé que les lésions constituées de cellules à haut grade nucléaire sont plus agressives.

Carcinome lobulaire in situ (CLIS) ou carcinome intralobulaire :

Le carcinome lobulaire *in situ* est le plus souvent de découverte fortuite (biopsies pour anomalie clinique associée telle qu'un kyste ou image radiographique atypique) et sa fréquence est d'environ 5%. Le carcinome lobulaire *in situ* est un carcinome qui se développe au niveau des canalicules intra lobulaires sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il est bilatéral dans 30 à 70% des cas et peut être associé à un carcinome lobulaire ou canalaire infiltrant.

3.1.2. *Les carcinomes infiltrants*

Plusieurs types de carcinomes infiltrants sont distingués **[6]** d'après l'analyse histologique et la classification de Scarff-Bloom-Richardson.

Carcinome canalaire infiltrant :

Le plus souvent unilatéral, le carcinome canalaire infiltrant représente 80% des carcinomes infiltrants **[103] [120]**. Il est le plus souvent précédé d'hyperplasie épithéliale atypique puis de carcinome canalaire *in situ* et se développe à partir de l'épithélium des canaux galactophoriques. L'aspect histologique est très hétérogène avec des formes plus ou moins différenciées. Les tumeurs sont classées en trois grades histologiques :

- grade histologique 1 correspondant à une tumeur très différenciée
- grade histologique 2 appelé degré intermédiaire
- grade histologique 3 correspondant à une tumeur peu différenciée.

Carcinome lobulaire infiltrant :

Comme son nom l'indique, il se développe au niveau des lobules mammaires du sein et représente 4 % des cancers infiltrants. Macroscopiquement ces tumeurs sont mal délimitées et difficilement mesurables et ne sont reconnues qu'à la palpation **[103] [120]**.
Il existe de multiples autres formes de carcinomes mammaires : tubulaires, médullaires, mucineux ou papillaires. Ils sont classés en fonction de leurs caractéristiques morphologiques. Ces formes sont plus rares et de meilleur pronostic que les formes communes.

Les formes rares de carcinome

- carcinome mucineux ou colloïde muqueux :

  le carcinome mucineux survient plutôt chez la femme âgée et représente 1% des carcinomes mammaires infiltrants.
- carcinome médullaire :

  le carcinome médullaire est une tumeur maligne relativement rare (5% à 7%) **[100]** et de bon pronostic (84% de survie à 10 ans). Il survient chez des patientes plus jeunes que la moyenne par rapport à celles atteintes des autres cancers du sein.
- carcinome tubuleux :

  cette forme de carcinome très différencié représente 3% à 5% de tous les cancers invasifs du sein et présente un pronostic plutôt favorable.

D'autres formes de carcinomes infiltrants assez diverses et peu fréquentes ont également été décrites (carcinome médullaire, papillaire, sécrétant, apocrine….).

L'évolution des carcinomes infiltrants est très variable et dépend de nombreux facteurs : ménopause avérée ou non, taille de la tumeur, grade histologique, envahissement des vaisseaux, des ganglions lymphatiques et de la peau, présence ou non de récepteurs hormonaux.

4. Le traitement du cancer du sein : place de l'hormonothérapie

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements :

- la chirurgie
- la chimiothérapie
- la radiothérapie
- l'hormonothérapie

Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de l'âge de la patiente, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur (taille, grade, type histologique, extension ganglionnaire, extension métastatique, présence de récepteurs hormonaux…). Ainsi sont élaborés la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement).

Le traitement chirurgical du cancer du sein repose généralement sur l'ablation de la tumeur (tumorectomie) et sur l'ablation des ganglions lymphatiques du creux axillaire. La chimiothérapie peut être prescrite "par prudence" pour compléter le traitement local et éviter d'éventuelles rechutes. Dans d'autres cas, elle précédera la chirurgie dans le but de réduire la taille de la tumeur avant de l'enlever. La chimiothérapie peut également être envisagée dans le cas où les analyses montreraient que les ganglions prélevés lors de l'intervention chirurgicale contiennent des cellules cancéreuses. De même, si la tumeur a migré dans d'autres organes (pour créer des métastases), la chimiothérapie est également indiquée.

La radiothérapie permet de réduire le risque de récidive locale d'un cancer du sein. Elle est systématique en cas de traitement chirurgical conservateur afin de réduire le risque de récidive dans le sein traité. En cas d'un traitement radical, son indication dépend de la taille initiale de la tumeur. Elle vise à réduire le risque de récidive au niveau de la paroi thoracique. L'irradiation complémentaire des chaînes ganglionnaires dépend du siège de la tumeur et de son extension ganglionnaire.

Enfin, dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses présentent des récepteurs hormonaux en excès. La tumeur est alors dite hormono-sensible car les œstrogènes stimulent la prolifération cancéreuse par l'intermédiaire de ces récepteurs. Dans le cancer du sein les traitements hormonaux agiront soit en diminuant le taux plasmatique d'œstrogènes et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (inhibiteurs de l'aromatases), soit en bloquant

les récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes). L'hormonothérapie peut être « adjuvante » (réalisée après la chirurgie) ou néo adjuvante (réalisée avant la chirurgie). Elle permet de réduire le risque de rechute de la maladie chez les femmes traitées d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs.

4.1. Rappels sur les différents récepteurs hormonaux

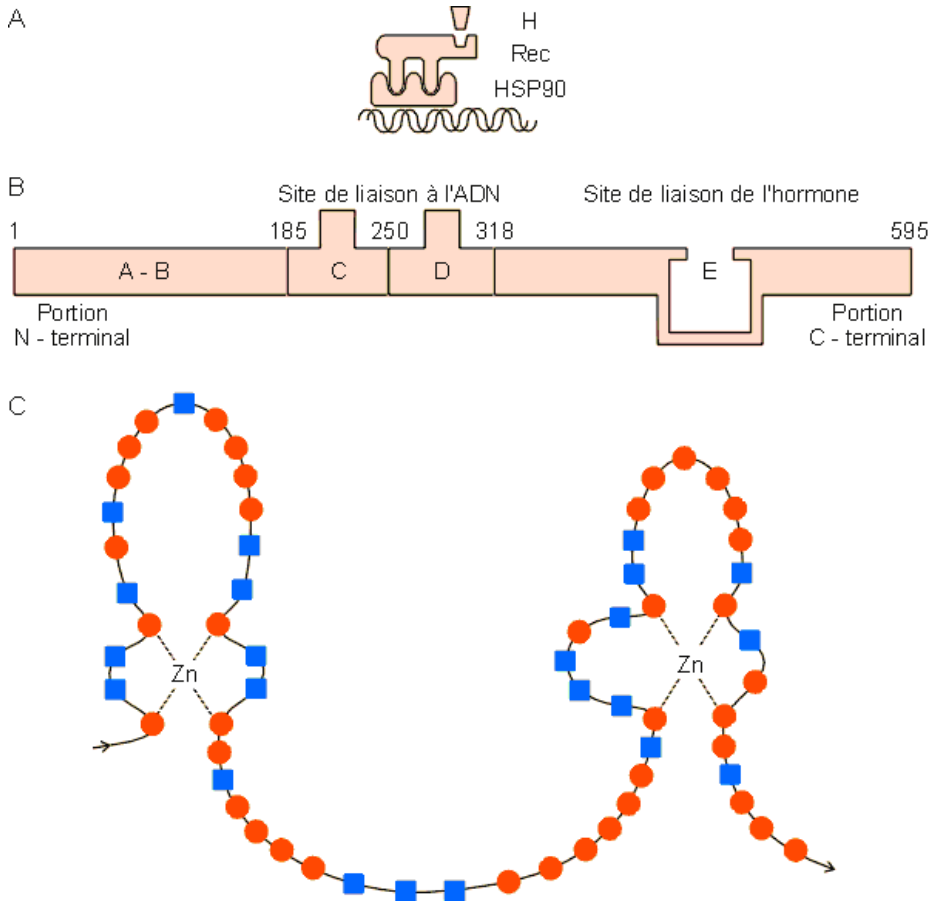
Les récepteurs aux hormones stéroïdes sont des protéines intracellulaires liant l'hormone avec une forte affinité et une grande spécificité mais dont le nombre par cellule est limité.

4.1.1. *Les récepteurs aux œstrogènes (RE-α et RE-β)*

Ils se comportent comme des facteurs de transcription hormono-régulés grâce à une structure particulière composée de sous divisions (Figure 8) :

- un domaine de liaison avec le facteur de croissance (AF-1)
- un domaine de liaison au ligand (AF-2)
- un domaine de liaison à l'ADN (DBD) qui se fixe aux éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) sur le chromosome.

Figure 8 : Représentation schématique d'un récepteur à hormone stéroïde [107]



Physiologiquement, les œstrogènes se lient spécifiquement à ces récepteurs situés dans le cytoplasme de la cellule. Ceci induit un changement de conformation du récepteur qui se dimérise (RE-α / RE-α, et probablement RE-β / RE-β et RE-α / RE-β) et acquiert une haute affinité pour des régions très spécifiques de l'ADN appelées éléments de réponse aux estrogènes (ERE). Il s'ensuit une activation transcriptionnelle aboutissant à l'expression de nombreux gènes **[105]**.

Deux récepteurs aux œstrogènes ont été identifiés :

- RE-α codé par le bras long du chromosome 6
- RE-β codé par la région q22-24 du chromosome 14

Ces deux isoformes sont présentes dans la plupart des tissus cibles mais avec des proportions relatives différentes : le sein et l'utérus sont plus riches en RE-α alors que les cellules endothéliales sont plus riches en RE-β. Globalement, il semble que le RE-α soit surtout impliqué dans la prolifération cellulaire induite par les estrogènes, alors que le RE-β serait impliqué dans la différenciation cellulaire induite par les œstrogènes.

4.1.2. *Les récepteurs à la progestérone (RP)*

Il existe aussi deux récepteurs à la progestérone (RP-A et RP-B) qui possèdent une structure quasiment identique et qui sont issus du même gène situé sur le locus q22-23 du chromosome 11. Malgré ces similitudes, ils ont des activités transcriptionnelles différentes. En effet, le RP-B aurait la plus forte activité biologique se traduisant par une activation de la transcription dans la plupart des cellules, alors que le RP-A serait un répresseur de la forme B et d'autres récepteurs nucléaires tels que les récepteurs aux œstrogènes. Ces deux formes sont présentes dans tous les tissus cibles mais leur proportion relative varie en fonction du tissu.

Le récepteur à la progestérone est aussi un gène régulé par les œstrogènes et il a été identifié que quasiment tous les cancers du sein positif pour les récepteurs aux œstrogènes (RE+) sont également positif pour les récepteurs à la progestérone (RP+) **[100] [105]**.

Au vu des connaissances acquises sur les différents récepteurs hormonaux, 4 approches pharmacologiques principales permettant de bloquer les effets des œstrogènes sont utilisées dans le traitement du cancer du sein :

4.2. Les anti-oestrogènes : fulvestrant, tamoxifène et torémifène

Les anti-œstrogènes purs sont représentés par le fulvestrant (Faslodex®) qui est indiqué chez la femme ménopausée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastasé. C'est un anti-œstrogène pur sans effet agoniste faible. Il se lie au récepteur des œstrogènes avec une affinité comparable à celle de l'œstradiol et accélère la dégradation du récepteur aux œstrogènes, c'est un *estrogen receptor downregulator*.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM) représentent un groupe de médicaments de structure chimique non stéroïdienne qui exerce des effets antagonistes et/ou agonistes selon le tissu cible. Il s'agit de dérivés triphényl-éthylènes : le tamoxifène (Nolvadex®) et le torémifène (Fareston®). Ils se lient de façon spécifique aux récepteurs des œstrogènes. Le tamoxifène reste le produit de référence de cette classe thérapeutique.

4.3. Les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, létrozole et exémestane

4.3.1. *Rappel sur l'aromatase*

Chez la femme ménopausée, la production d'œstrogènes est principalement liée à l'aromatisation périphérique des androgènes d'origine surrénalienne. Cette étape, spécifique et irréversible, est catalysée par l'aromatase et a lieu principalement au niveau du tissu adipeux sous-cutané.

L'aromatase est un complexe enzymatique responsable de la décarboxylation du C19 et de l'aromatisation du cycle A du stéroïde. C'est une enzyme appartenant à la super famille des cytochromes P450 hautement exprimée au niveau du placenta et des cellules de la granulosa des follicules ovariens. L'aromatase est également présente au niveau des tissus périphériques incluant les cellules mésenchymateuses du tissu adipeux ainsi qu'au niveau du foie, du muscle, du cerveau, des os et du tissu mammaire normal aussi bien que tumoral.

Par ailleurs, le tissu mammaire tumoral se caractérise par une concentration en œstrogènes supérieure à la concentration plasmatique due à une forte activité de l'aromatase au niveau intratumoral. Ceci a été observé chez des patientes atteintes de cancer du sein quelque soit le statut en récepteurs aux œstrogènes de la tumeur et le statut ménopausique de la patiente **[27]**.

4.3.2. *Les inhibiteurs de l'aromatase*

À l'inverse des molécules antagonistes des œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase n'interagissent donc pas directement avec les récepteurs des œstrogènes, mais indirectement

en inhibant la synthèse des œstrogènes par blocage de l'aromatase. Ils inhibent de la même façon la synthèse des œstrogènes aussi bien au niveau du tissu mammaire tumoral que du tissu mammaire sain.

Depuis 25 ans, la recherche s'est portée sur le développement de cette classe médicamenteuse mais seuls les inhibiteurs d'aromatase les plus récents ont une grande spécificité d'action : l'anastrozole (Arimidex®), le létrozole (Femara®) et l'exémestane (Aromasine®). Deux types d'inhibiteurs d'aromatase sont définis en fonction de leur structure et de leur mode d'action : les inhibiteurs stéroïdiens de type I et les inhibiteurs non stéroïdiens de type II **[32]**.

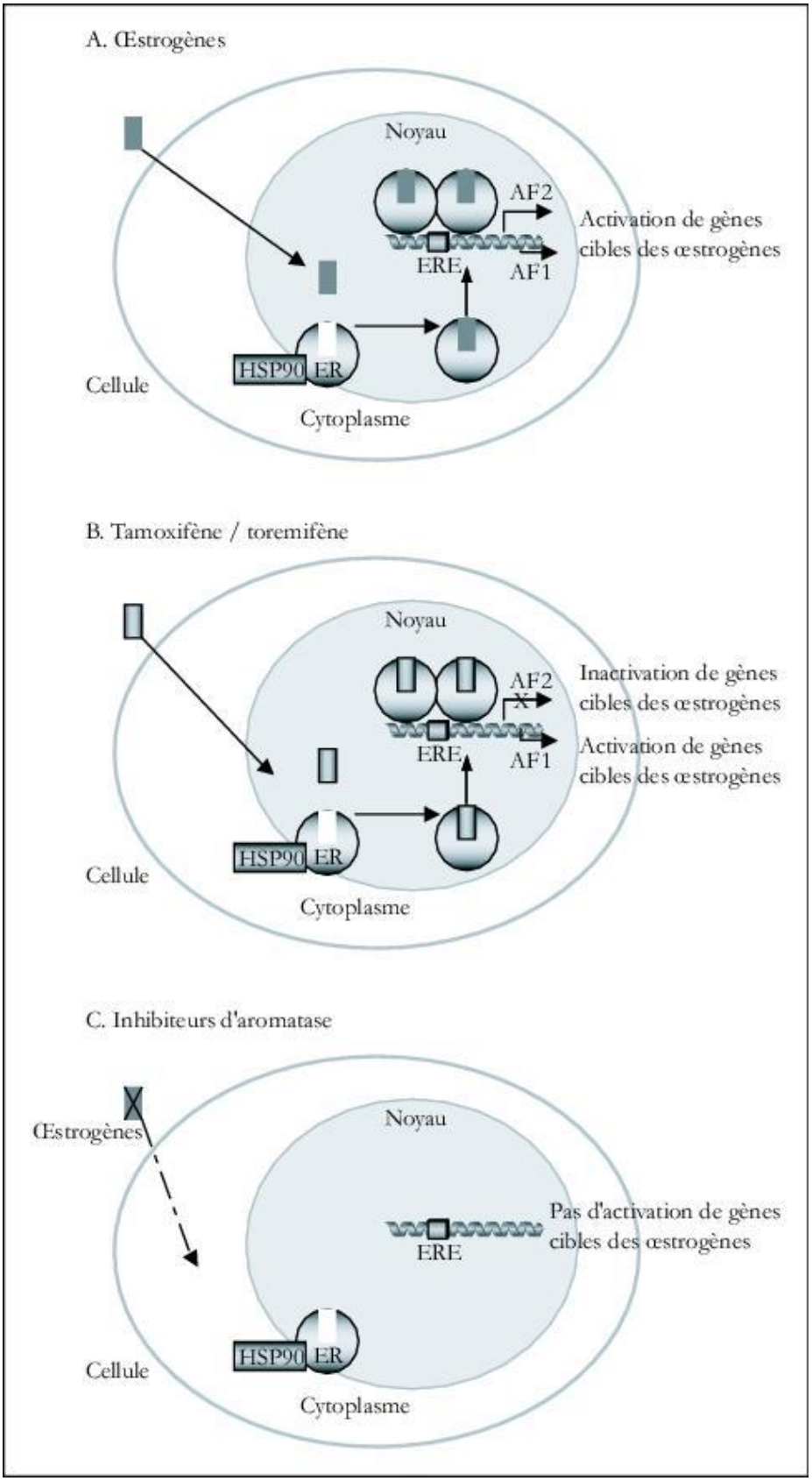
Les inhibiteurs stéroïdiens de type I :

Ce sont des analogues structuraux de l'androstènedione, substrat naturel de l'aromatase. Ces molécules se lient de façon covalente et irréversible au site catalytique de l'enzyme. Actuellement seul l'exémestane (Aromasine®), administré par voie orale est disponible.

Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II :

Ce sont pour la plupart des dérivés azolés. Ces composés agissent en se liant à un atome d'azote du radical hème de l'aromatase. La structure chimique de l'hétérocycle est importante, car elle interagit avec l'aromatase par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes ou de Van der Waals. La liaison entre le résidu protéique et le fer de l'hème est crucial dans cette interaction. Ces inhibiteurs peuvent se dissocier de l'enzyme permettant à de nouvelles molécules de bloquer cette dernière. Les composés les plus puissants et spécifiques sont des dérivés triazolés tels que l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®). Chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein, ces composés permettent d'inhiber à plus de 98 % l'aromatase, sans autres effets hormonaux que ceux liés au déficit œstrogénique.

Figure 9 : Mécanisme d'action des œstrogènes, anti-œstrogènes et inhibiteurs d'aromatase au niveau des cellules mammaires tumorales hormonodépendantes [27]



II. TAMOXIFENE ET POLYMORPHISME DU CYTOCHROME P450 2D6 (CYP 2D6)

1. Rappels sur la place du tamoxifène dans le traitement médical du cancer du sein

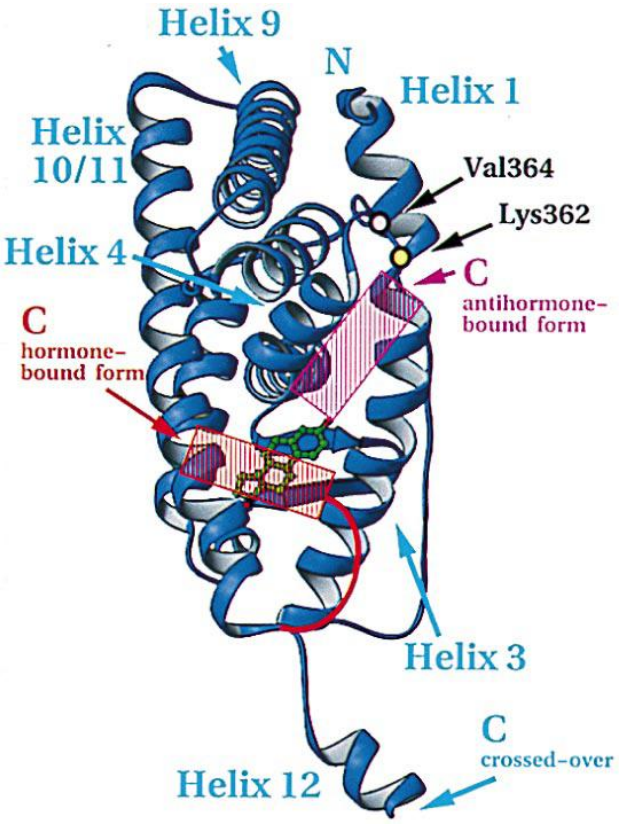
1.1. Pharmacodynamie

Le tamoxifène exerce son activité par une inhibition compétitive au niveau du site de liaison des œstrogènes à leurs récepteurs spécifiques. Il possède une affinité relative identique pour les deux isoformes RE-α et RE-β.

Dans des modèles in vitro, le tamoxifène se comporte comme un antagoniste et un agoniste partiel quand son effet est médié par RE-α, mais il possède une activité d'antagoniste pur quand son effet est médié par RE-β **[27]**. L'effet anti-œstrogénique du tamoxifène est donc lié au contenu cellulaire en RE-α et RE-β libres. Les effets du tamoxifène sont, par conséquent, différents selon les tissus et se traduisent par un effet anti-œstrogénique prédominant au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central, et par un effet agoniste partiel sur d'autres tissus cibles tels que l'endomètre et l'os ou sur la synthèse des lipides.

Des études cristallographiques **[101]** indiquent que la surface du domaine de liaison de l'hormone (LBD) est composée de résidus d'amino-acides appartenant aux hélices α 3, 4, 5 et 12 du récepteur (Figure 10). Quand l'œstradiol 17β se lie à son domaine de fixation, un changement conformationnel de l'hélice α-12 permet le recrutement de co-activateurs ; ceci aboutissant à l'activation de la transcription des gènes œstrogéno-dépendants. Au contraire, lorsque le tamoxifène se lie au domaine de fixation des récepteurs RE-α et/ou RE-β, l'hélice α-12 subit un changement conformationnel différent de celui adopté en présence de l'œstradiol 17β. Le recrutement des co-activateurs n'étant plus possible dans cette configuration, la transcription des gènes œstrogéno-dépendants est inhibée.

Figure 10 : Action agoniste et antagoniste du tamoxifène.Anonyme



1.1.1. *Effets antagonistes*

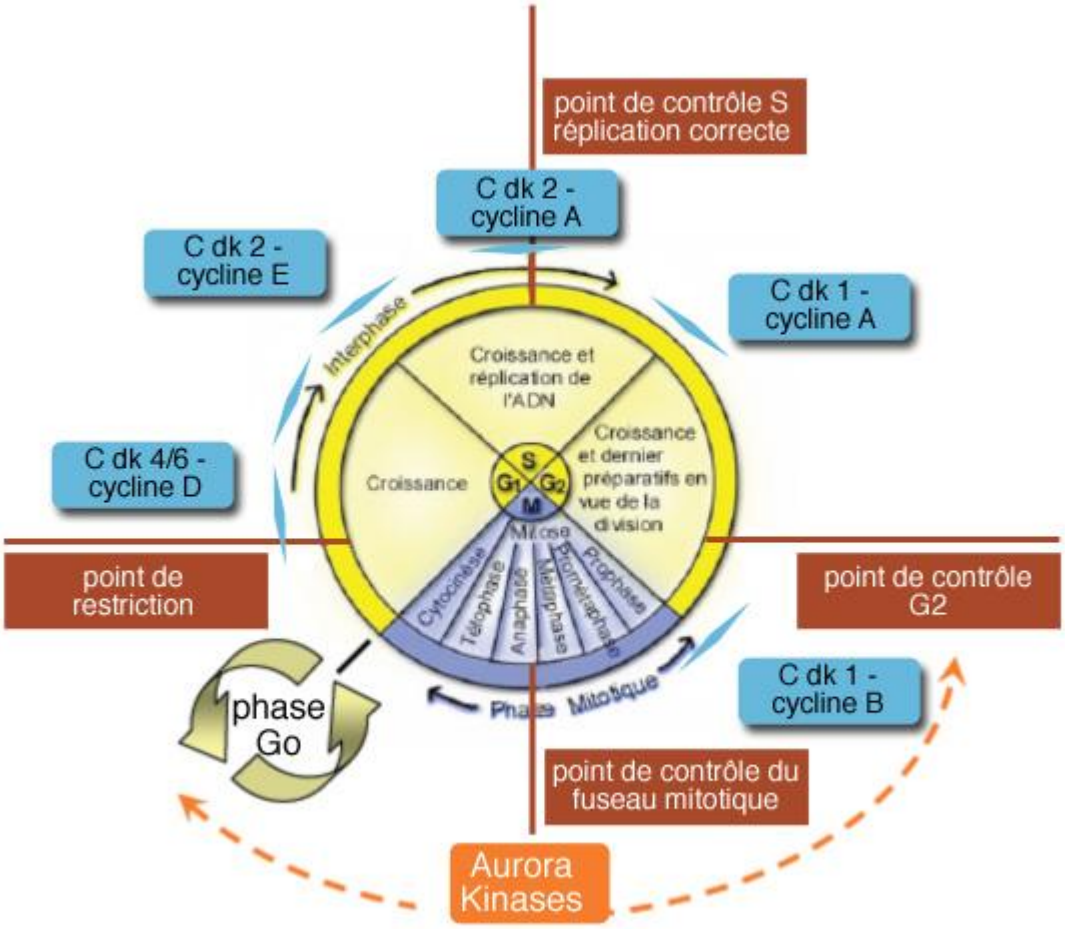
Dans le cancer du sein, le tamoxifène agit principalement comme un antagoniste. Dans le tissu mammaire, la liaison du tamoxifène au récepteur aux oestrogènes conduit à un effet antiprolifératif par répression de la transcription des gènes œstrogénodépendants. En effet, alors que la liaison des œstrogènes facilite l'interaction du récepteur avec les co-activateurs, la liaison du tamoxifène au RE entraîne préférentiellement une interaction avec des co-répresseurs (*Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormon receptor* (SMRT), *Nuclear receptor coRepressor* (N-CoR) et *Repressor of Estrogen receptor Activity* (REA)), conduisant à une inhibition de la transcription des gènes œstrogénodépendants.

Le tamoxifène a un effet principal cytostatique par blocage du cycle cellulaire en phase G1, puis une diminution de la proportion de cellules tumorales en phase S et par conséquent une diminution de la prolifération cellulaire (Figure 11). Les travaux de Sutherland *et al.* (1983) effectués sur une lignée cellulaire humaine cancéreuse hormono-sensible (MCF7), confirment que le tamoxifène augmente la phase G1 et entraîne les cellules d'un pool prolifératif rapide

vers un pool prolifératif lent. Le contrôle du cycle cellulaire est sous la dépendance de l'activation transcriptionnelle des gènes des cyclines et donc de l'accumulation des cyclines à différentes phases du cycle. La cible du tamoxifène est la cycline D1, qui est normalement très abondante au cours de la phase G1. Après traitement par tamoxifène, l'ARN de la cycline D1 diminue alors rapidement.

De plus, il a été démontré que le tamoxifène contrôlait la réplication cellulaire en inhibant l'expression de certains facteurs de croissance peptidiques induits par les œstrogènes, tels que le TGF α (*Transforming Growth Factor α*), l'IGF1 (*Insulin Growth Factor 1*) et le FGF (*Fibroblast Growth Factor*). En outre, le tamoxifène a un effet direct en augmentant la production de TGF β (*Transforming Growth Factor β*) qui inhibe la production cellulaire.

Figure 11 : Les différentes étapes du cycle cellulaire [111]



1.1.2. *Effets agonistes*

Le tamoxifène exerce aussi des effets agonistes faibles sur d'autres cibles que le sein. Ceci peut se traduire chez la femme ménopausée par des effets indésirables plus ou moins graves ou des effets bénéfiques **[72]**.

Au niveau de l'endomètre, le tamoxifène entraînerait par son effet agoniste une activation de la transcription des gènes œstrogéno-dépendants et provoquerait un épaississement du stroma de l'endomètre induisant sa prolifération. Ainsi, le tamoxifène pourrait être responsable de l'augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre chez les patientes traitées. Le risque de survenue ainsi que la gravité du cancer augmenteraient avec la durée du traitement. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit donc être envisagée chez des femmes présentant des facteurs de risque (traitement hormonal substitutif, obésité…) de cancer de l'endomètre avant l'instauration d'un traitement par tamoxifène.

De plus, du fait de cette activité agoniste, une augmentation du risque des manifestations thromboemboliques est rapportée avec un traitement par tamoxifène. Ces manifestations se traduisent principalement par des accidents vasculaires cérébraux, des embolies pulmonaires ou des thromboses veineuses profondes.

D'autre part, le tamoxifène a un effet œstrogénique bénéfique sur le système cardiovasculaire par son action sur le profil lipidique. Il diminue, en effet, les taux sériques LDL (*Low-density lipoprotein*) sans modifier les taux de HDL (*High-density lipoprotein*). Ces modifications du profil lipidique sont corrélées à une diminution significative des pathologies coronariennes chez les patientes ménopausées traitées par tamoxifène. Enfin, il présente des effets favorables sur l'os en maintenant la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées.

1.2. Rappels sur la place du tamoxifène dans le traitement médical du cancer du sein non métastatique

La prise en charge du cancer du sein non métastatique consiste d'une part à traiter localement le cancer, d'autre part à traiter précocement par un traitement général adjuvant les malades à risque de métastases occultes.

En premier, un traitement chirurgical local reposant sur l'exérèse tumorale complète est réalisé, il peut s'agir :

- d'un traitement conservateur : mastectomie partielle (tumorectomie), avec examen anatomopathologique extemporané confirmant le diagnostic de cancer et vérifiant que les limites de l'exérèse sont saines.

- d'un traitement radical : mastectomie totale, qui peut, parfois, être précédée d'une chimiothérapie pré-opératoire dite néo-adjuvante permettant une diminution de 50% des mastectomies mais entraînant une augmentation du risque de récidive locale.

Le traitement chirurgical régional ganglionnaire (curage ganglionnaire axillaire ou exérèse du ganglion sentinelle) est systématique en cas de cancer infiltrant et repose sur l'ablation des ganglions du creux axillaire. Il est réalisé dans le même temps opératoire que l'ablation de la tumeur. Une radiothérapie adjuvante ayant pour but d'éviter les récidives locorégionales du cancer du sein peut être pratiquée après la chirurgie.

Enfin, en cas de carcinome infiltrant, un traitement médical postopératoire (adjuvant) peut être indiqué. Deux options sont envisageables :

- la chimiothérapie en cas de risque de métastases (envahissement ganglionnaire, absence de récepteurs hormonaux, âge inférieur à 35 ans…). Classiquement on utilise une polychiomiothérapie comportant une anthracycline ou des taxanes. Les schémas d'administration peuvent varier d'un protocole de traitement à l'autre. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours. Une thérapie ciblant le récepteur HER2 n'est indiquée qu'en association avec une chimiothérapie, sans anthracycline, et en cas de surexpression significative de HER2.
- l'hormonothérapie en présence de récepteurs hormonaux qui sont recherchés et quantifiés au niveau des cellules tumorales lors de l'examen anatomopathologique après la chirurgie.

Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. En effet, il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase chez la femme non ménopausée (car ils agissent sur tous les tissus excepté les ovaires). Ainsi, le tamoxifène est le médicament le plus souvent prescrit en traitement adjuvant du cancer du sein, de part une utilisation possible aussi bien chez les femmes ménopausées que non ménopausées **[32]**. L'efficacité du tamoxifène a été largement démontrée puisque, administré à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans, le tamoxifène réduirait de 10,9% la mortalité à 10 ans pour les patientes dont la tumeur s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire et de 5,6% en l'absence d'envahissement. En outre, le risque de cancer du sein controlatéral est réduit de 50% **[104]**.

1.2.1. *Chez les femmes non ménopausées*

Chez les femmes pré-ménopausées, atteintes d'un cancer du sein localisé avec des récepteurs hormonaux positifs, les traitements hormonaux de référence restent **[110]** :

- la suppression ovarienne définitive (ablation chirurgicale ou radiothérapie) ou temporaire (médicamenteuse utilisant les analogues de la LH-RH *(Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) tels que goséréline ou buséréline)
- le tamoxifène

Il est possible que l'association analogues de la LH-RH plus tamoxifène soit plus efficace que le tamoxifène seul, mais cela reste à démontrer **[104]**. La suppression ovarienne et l'utilisation de tamoxifène peuvent s'avérer complémentaires. En effet, la suppression ovarienne, en diminuant les taux d'œstradiol, pourrait faciliter l'action du tamoxifène. Le tamoxifène, quant à lui, pourrait compléter l'effet de la suppression ovarienne en limitant l'action de l'œstradiol circulant résiduel. Ces données laissent penser que le « blocage œstrogénique complet » serait plus efficace que l'un ou l'autre des traitements seuls. Une méta-analyse regroupant 4 essais **[55]** qui ont comparé analogues de la LH-RH plus tamoxifène à analogues de la LH-RH seuls, montre un avantage en termes de survie globale (hazard ratio (HR) = 0,78, p = 0,02) et de survie sans progression (HR = 0,67, p = 0,03) pour le traitement combiné. Toutefois, aucune étude n'a comparé les durées totales de réponse d'un traitement séquentiel avec suppression ovarienne puis tamoxifène et d'un traitement concomitant. Le traitement séquentiel n'est donc qu'une alternative.

1.2.2. *Chez les femmes ménopausées*

Chez les femmes ménopausées, le traitement adjuvant a pour but d'augmenter la survie globale sans récidive tout en préservant la qualité de vie des patientes. Deux options thérapeutiques sont disponibles :

- le tamoxifène
- les inhibiteurs de l'aromatase

Globalement, le tamoxifène réduit les risques de rechute de 31 % et de décès de 18 % chez les femmes ménopausées en situation adjuvante. Si la réduction du risque de rechute est identique quel que soit le statut ganglionnaire, le bénéfice absolu est plus grand en cas d'envahissement ganglionnaire **[29]**. La durée de prescription du tamoxifène est empirique et la barre des 5 ans arbitraire. 2 essais ont cependant mis en évidence qu'un traitement de plus longue durée n'apportait pas de bénéfice en termes de gain de survie, essentiellement en raison de la majoration des effets indésirables **[37] [89]**. Des essais sont en cours avec des effectifs beaucoup plus importants et devraient donner des réponses plus précises (*ATLAS : Adjuvant tamoxifen longer Against Shorter et ATTOM : Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer more ?*).

Afin de définir la place des inhibiteurs de l'aromatase et du tamoxifène chez les femmes ménopausées dans le cancer du sein non métastatique, différents essais comparatifs ont été réalisés :

- l'étude ATAC (*Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*) **[12] [13] [46]** comparant l'anastrozole au tamoxifène
- la deuxième étude de ce type a comparé le létrozole *versus* tamoxifène, **[90]**
- l'étude TEAM (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Study*) estimant l'avantage de 5 ans de tamoxiféne par rapport à 5 ans d'exémestane **[104]**
- plusieurs essais randomisés ont évalué l'intérêt de l'hormonothérapie séquentielle et ont comparé le tamoxifène pendant 5 ans à un traitement séquentiel associant tamoxifène pendant 2 ou 3 ans suivi d'un inhibiteur de l'aromatase **[16] [25] [49]**.

Au vu des résultats des différentes études cliniques, l'anastrozole en situation adjuvante représente une bonne alternative au tamoxifène chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et bénéficie donc d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. L'exémestane peut être utilisé dans le traitement adjuvant chez les femmes ménopausées avec un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par le tamoxifène. Le létrozole peut être utilisé dans le prolongement du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans **[32]**.

Tableau 2 : Choix de l'hormonothérapie selon le statut ménopausique de la patiente dans le cancer du sein non métastatique [110]

	Femmes non ménopausées	Femmes ménopausées
Tamoxifène	Pendant 5 ans	2-3 ans en alternance avec inhibiteurs de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un mininum de 5 ans Ou seul pendant 5 ans en cas de contre indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase
Inhibiteurs de l'aromatase	Contre indiqués	Pdt 5 ans Ou après le tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de 5 ans de l'hormonothérapie
Supression de la synthèse Ovarienne des oestrogènes	Indication discutée au cas par cas	Pas d'indication

1.3. Rappels sur la place du tamoxifène dans le traitement médical du cancer du sein métastatique

Le traitement de première ligne métastatique du cancer du sein dépend **[117]**:

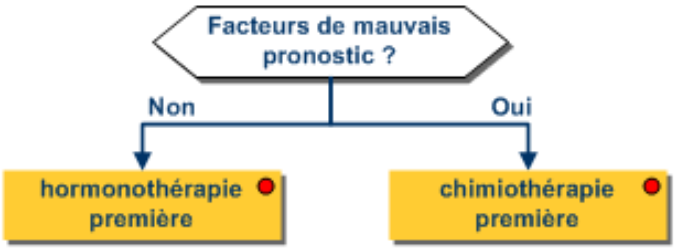
- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique (inférieur à 6 mois, entre 6 mois et 1 an, supérieur à 1 an). Plus l'intervalle libre entre la tumeur initiale et la survenue de la maladie métastatique est long, meilleur est le pronostic
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor) oncogènes dont la surexpression est retrouvée dans 20% à 30% des cancers du sein et dont la présence est corrélée à une survie plus faible
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale)
- de l'état général de la patiente et du type de traitement adjuvant.

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic (délai entre le traitement adjuvant et le traitement métastatique supérieur à un an, présence de métastases et /ou tumeur primitive positive aux récepteurs hormonaux, présence de métastases uniquement sous cutanées, osseuses ou viscérales limitées), un traitement initial par hormonothérapie seule sera envisagé (suppression ovarienne temporaire ou définitive, tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase) (Figure 12).

En présence de facteurs de mauvais pronostic (délai entre le traitement adjuvant et l'apparition de métastases inférieur à 6 mois, délai entre le traitement adjuvant et le traitement métastatique supérieur à 6 mois), un traitement par poly ou mono-chimiothérapie sera débuté.

En situation métastatique, l'objectif des traitements est une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. L'hormonothérapie sera donc préférée à la chimiothérapie, chez les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs. En effet, dans la majorité des cas, la toxicité de l'hormonothérapie est moindre pour une efficacité de traitement identique.

Figure 12 : Prise en charge du cancer du cancer du sein métastatique : arbre décisionnel [117]



1.3.1. *Chez les femmes non ménopausées*

Chez la femme jeune non ménopausée le traitement hormonal en situation métastatique ou non est sensiblement le même, à savoir, la suppression ovarienne définitive ou temporaire et le tamoxifène.

1.3.2. *Chez les femmes ménopausées*

Chez les patientes ménopausées, le traitement hormonal fait appel aux anti-oestrogènes :

- les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués en première intention
- les SERM sont utilisés en cas de contre-indication aux inhibiteurs de l'aromatase : prescription généralement de tamoxifène, et plus rarement de torémifène.

L'utilisation plus courante du tamoxifène par rapport au torémifène, même si l'efficacité et la toxicité à court terme sont superposables, résulte du fait que **[62]** la dépense médicamenteuse d'un traitement par torémifène est plus élevée qu'avec le tamoxifène. De plus, en seconde ligne en cas de résistance au tamoxifène ou de reprise évolutive après un traitement par tamoxifène, les données ne sont pas en faveur du torémifène **[*8*]**. En ce qui concerne les anti-œstrogènes purs, ils sont plus récents et sont, pour l'instant, indiqués dans des formes avancées des cancers du sein en cas d'échec du tamoxifène. Ainsi, le fulvestrant, récemment disponible, n'a pas encore trouvé sa place dans la stratégie thérapeutique. Cet anti-oestrogène pur, aussi efficace que l'anastrozole après échec du tamoxifène **[71]** s'est avéré moins efficace que celui-ci en première ligne **[47]**. Malgré ses caractéristiques biologiques intéressantes, ses résultats cliniques le limitent à une hormonothérapie de dernière ligne.

Enfin, les inhibiteurs de l'aromatase restent l'hormonothérapie indiquée en première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant au vue des résultats des études qui privilégient leur utilisation par rapport au tamoxifène **[17] [74] [75] [76] [80]**.

2. Pharmacocinétique du tamoxifène

2.1. Absorption

Le tamoxifène est administré par voie orale à des posologies de 20 ou 40 mg par jour. Il est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité élevée (environ 100%) et indépendante de la dose, suggérant un faible effet de premier passage hépatique.

Après l'administration d'une dose unique de 40 mg chez des sujets sains de sexe masculin, la concentration plasmatique maximale (Cmax) du tamoxifène est d'environ 65 mg/L. Le temps d'atteinte de la Cmax, appelé Tmax, est de 3 à 4 heures. La Cmax est dose dépendante **[72]**.

2.2. Distribution

Le tamoxifène est une molécule hautement lipophile et fortement liée aux protéines plasmatiques (> 95%), notamment à l'albumine. Ceci peut expliquer certaines interactions médicamenteuses par déplacement de la molécule de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Le volume apparent de distribution (Vd) est d'environ 50-60 l/kg et le tamoxifène semble s'accumuler dans divers tissus tels que le foie, le pancréas, le cerveau, l'ovaire, le tissu mammaire et l'utérus **[72]**.

2.3. **Métabolisation**

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme : les réactions de phase I et celles de phase II **[21]**.

Réactions de phase I :

Une première voie de métabolisation faisant intervenir les cytochromes P450 (CYP) 2D6, 3A4, 2C9, 2B6, et 2C19 conduit à la formation du 4-hydroxytamoxifène (4-HT), métabolite cliniquement actif (Figure 13). Cette étape représente moins de 10% de l'oxydation totale du tamoxifène. Le 4-HT pourrait donc être considéré comme un métabolite mineur quantitativement, pourtant il possède une affinité 100 fois supérieure pour les récepteurs aux œstrogènes, et une puissance d'inhibition de la prolifération cellulaire œstrogéno-dépendante 30 à 100 fois plus importante que le tamoxifène.

Ensuite, une N-déméthylation du 4-HT par le CYP 3A4/5, conduit à la formation d'endoxifène (Figure 13), dont la concentration est 5 à 10 fois plus importante que le 4-HT.

Il a ainsi été mis en évidence **[51]** que ces deux métabolites présentaient une affinité relative identique (comprise entre 25% à 35% de l'affinité relative de l'œstradiol) pour RE-α et RE-β, avec une capacité équipotente à inhiber la prolifération des cellules cancéreuses induite par les œstrogènes. En outre, il semblerait que l'endoxifène possède des propriétés semblables à celles du 4-HT d'après des études récentes. En effet, l'action de l'endoxifène et du 4-HT sur l'induction de l'expression de l'ARNm du récepteur à la progestérone a été étudié **[64]**. Dans l'étude de Lim *et al.*, ces deux métabolites réduiraient l'expression de l'ARNm des récepteurs à la progestérone et il y aurait très peu d'interconversion d'un métabolite à un autre pendant la culture cellulaire.

L'ensemble de ces résultats a été confirmé dans une autre étude **[65]** qui montre que le spectre d'activité pharmacologique et la puissance de l'endoxifène sont tout à fait semblables à ceux du 4-HT. Tous deux présentent les mêmes effets sur l'expression et la régulation génique dans les lignées cellulaires de cancer du sein MCF7 (lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein et qui exprime les récepteurs aux œstrogènes) De plus, ils agiraient avec un ratio similaire sur les gènes sensibles à l'œstradiol et sur les gènes insensibles à l'œstradiol.

Il a été également démontré **[97]** que l'endoxifène possède une puissante activité anti-œstrogénique en imitant les effets des antagonistes des récepteurs aux œstrogènes. Il aurait la capacité de dégrader le RE-α, ce qui bloque par conséquent l'activation transcriptionnelle

médiée par le RE-α et inhibe la prolifération des cellules cancéreuses mammaires induite par les œstrogènes. Il est aussi important de noter que ces effets sont maintenus même en présence de tamoxifène, de 4-HT, de N-desméthyltamoxifène aux concentrations standards observées chez les patients. Ceci montre que l'action anti-tumorale serait essentiellement liée à l'endoxifène Cette étude est la première à avoir démontré que le mécanisme d'action de l'endoxifène serait différent du 4-HT par sa capacité à dégrader les récepteurs aux œstrogènes.

Enfin, une hydroxylation additionnelle du 4-HT par les CYP 3A4 et CYP 2D6 au niveau du groupement phényle conduit à la formation du 3,4-dihydroxytamoxifène. Ce dernier est capable de se lier de façon covalente à l'ADN cellulaire, contribuant ainsi aux effets toxiques et cancérigènes liés au traitement par tamoxifène. In vivo, il semblerait que ce soit la voie faisant intervenir la métabolisation du N-desméthyltamoxifène par le CYP 2D6 qui soit la principale source de production d'endoxifène. Ainsi le CYP 2D6 apparaît comme une enzyme clé du métabolisme du tamoxifène.

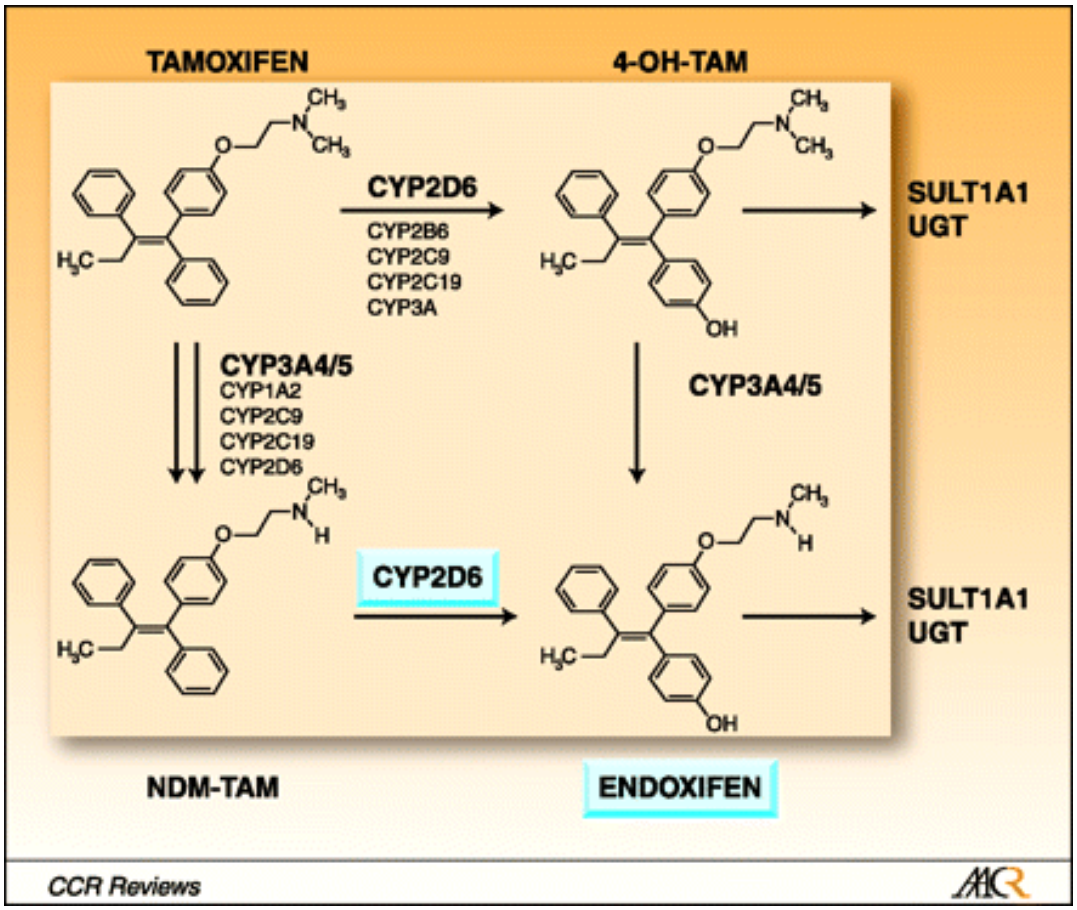
D'autre part, la formation du N-desméthyltamoxifène, est principalement catalysée par le CYP 3A4/5, avec des contributions mineures des CYP 2D6, 1A1, 1A2, 2C19 et 2B6. Puis, ce métabolite est para-hydroxylé en endoxifène (4-hydroxy-N-desméthyltamoxifène) (Figure 13) qui constitue le métabolite le plus abondant et le plus actif.
Les données suggèrent que l'action optimale du tamoxifène serait liée aux concentrations d'endoxifène. En effet, les concentrations plasmatiques d'endoxifène sont beaucoup plus élevées que celles du 4-HT. Ceci a été montré par quantification plasmatique (par des méthodes d'extraction liquide-liquide à haute performance et par chromatographie en phase liquide avec détection par fluorescence) chez 17 patientes traitées par tamoxifène **[60]**. Cette conversion en endoxifène est principalement catalysée par le CYP 2D6. En outre, le N-desméthyltamoxifène peut également être déméthylé par le CYP 3A4/5 en N, N-didesmethyltamoxifen.

Compte tenu de son efficacité comparable à celle du 4-HT et de son abondance dans le plasma, il est raisonnable de supposer que l'endoxifène pourrait contribuer à l'activité du tamoxifène de façon plus importante que le 4-HT. Ceci laisse donc suggérer que l'endoxifène est un composant majeur de l'activité totale du traitement par tamoxifène.

Réactions de phase II :

La sulfatation et la glucuroconjugaison semblent représenter les mécanismes majeurs de cette étape. Ainsi, le 4-HT et l'endoxifène subissent une glucuroconjugaison médiée par des enzymes dénommées UDP-glucuronyl transférases (UGT) transférant l'acide glucuronique sur leurs groupements hydroxyles. Enfin, ces deux métabolites issus des réactions de phase I subissent l'action de sulfotransférases (SULT1A1). De la même façon, le tamoxifène et le 4-HT subissent un transfert d'acide glucuronique au niveau de leur fonction amine.

Figure 13 : Voies métaboliques partielles du tamoxifène [31]



Légende : 4-OH-TAM : 4-hydroxytamoxifen; CYP : isoenzymes du cytochrome P450; SULT1A1 : sulfotransferase 1A1; UGT : UDP-glucuronosyltransferase; NDM-TAM : *N*-desmethyltamoxifen.

Au vu de ces données, il apparaît que le CYP 2D6 est une enzyme clé du métabolisme du tamoxifène.

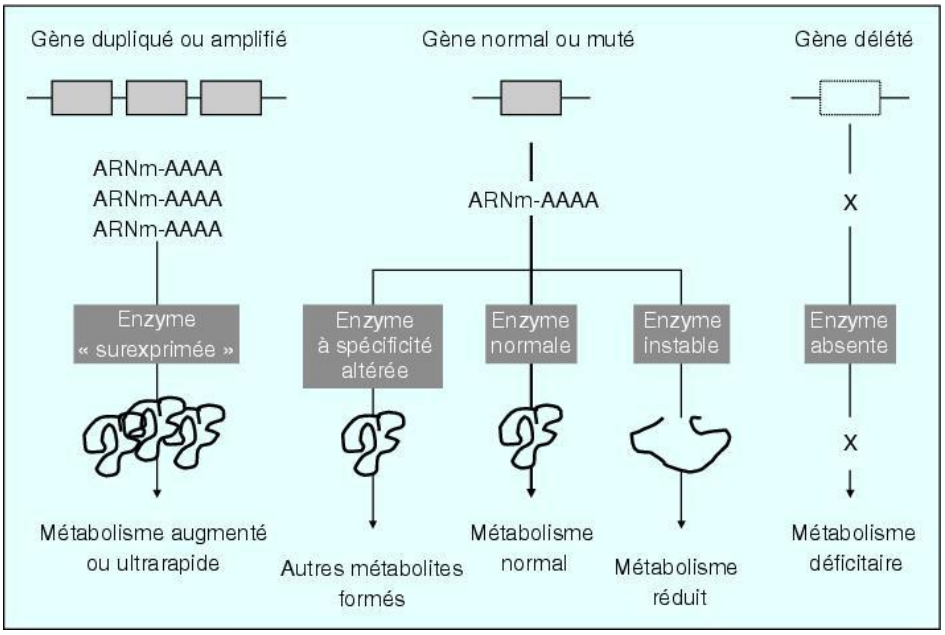
2.3.1. *Généralités sur le CYP 2D6*

Le système du cytochrome P450 humain se compose de plus de 50 enzymes situées dans les membranes du réticulum endoplasmique du foie et dans de nombreux tissus extra-hépatiques. Elles sont classées en familles et sous-familles en fonction des similitudes dans leurs séquences d'acides aminés. Chaque enzyme est désignée par l'abréviation CYP suivie d'un numéro indiquant la famille, d'une lettre indiquant la sous-famille, et d'un autre numéro indiquant l'isoforme spécifique. Les isoenzymes qui jouent un rôle majeur dans la biotransformation des agents thérapeutiques sont les CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, et CYP 3A4. La grande variabilité dans l'expression et l'activité de ces isoenzymes peut conduire à des différences interindividuelles au niveau de l'exposition à un médicament **[86]**. On parle de polymorphisme génétique lorsqu'il existe une variation d'un gène dont la fréquence allélique est d'au moins 1%. Le polymorphisme ayant les plus grandes implications cliniques concerne les isoenzymes 2C9, 2C19 et 2D6.

À ce jour, 74 variants alléliques du CYP 2D6 ont été identifiés, ainsi qu'une série de sous-variants du gène codant pour l'enzyme **[99]**. Le polymorphisme du CYP 2D6 résulte de la combinaison d'allèles sauvages (wt) et/ou mutants, les premiers possédant des capacités métaboliques normales, alors que les seconds sont caractérisés par une atténuation plus ou moins marquée de leur capacité métabolique (Figure 14). Les associations possibles de ces différents allèles, appelées phénotypes, permettent de prédire l'activité enzymatique du CYP 2D6 et correspondent à quatre catégories distinctes de métabolisme :

- Les métaboliseurs lents pour le CYP 2D6 possèdent un gène formé de la combinaison de deux allèles mutants dépourvus de capacités métaboliques, c'est le cas des allèles *3, *4, *5, *6, *7, *8 et *16 **[48] [99]**. 5% à 10% de la population.
- Les métaboliseurs intermédiaires, quant à eux, ont une composition allélique hétérogène alliant un allèle sauvage à un allèle mutant. Dans les populations de race blanche, les métaboliseurs intermédiaires représentent 10% à 15% des individus.
- Les métaboliseurs rapides, les plus fréquents dans la population caucasienne (65% à 80%), sont caractérisés par la présence de 2 allèles sauvages (*1, *2, *9, *10, *17).
- Les métaboliseurs ultrarapides (1% à 10% des caucasiens), essentiellement présents dans les populations afro-américaines, présentent une duplication des allèles sauvages.

Figure 14 : Mécanismes moléculaires à l'origine d'une anomalie du métabolisme [3]



2.3.2. *Impacts cliniques du polymorphisme du CYP 2D6*

L'hypothèse selon laquelle le polymorphisme génétique du CYP 2D6 aurait un impact sur les résultats cliniques lors d'un traitement par tamoxifène, représente actuellement un réel centre d'intérêt. En effet, chez les patients ayant un cancer hormono-dépendant, la probabilité de rechute à 15 ans après 5 ans de traitement par tamoxifène est d'un tiers **[33]**, alors qu'un meilleur pronostic médical est attendu.

En octobre 2006, en se basant sur plusieurs études, la FDA (*Food and Drug Administration*) a recommandé une mise à jour de la notice du tamoxifène afin de mettre en évidence l'augmentation du risque de récidive chez les patientes atteintes de cancer du sein et présentant un phénotype de métaboliseurs lents pour le CYP 2D6. Depuis, plusieurs études cliniques, qui impliquent principalement une population caucasienne atteinte de cancer du sein et traitée par tamoxifène adjuvant, ont exploré la relation pouvant exister entre le polymorphisme génétique du CYP 2D6 et l'efficacité du tamoxifène **[31]**. 4 d'entre elles confirment l'hypothèse qu'une altération du métabolisme du CYP 2D6 serait associée à un taux de récidive plus élevé (appelées « études positives »). Néanmoins, 2 études indiquent qu'il n'y aurait pas de lien entre le génotype du CYP 2D6 et l'efficacité du tamoxifène, dont une ayant même démontré des résultats contradictoires avec la première hypothèse (dénommées « études négatives »).

2.3.2.1 Etudes positives

Goetz *et al.* **[40] [41]** ont démontré que le génotype du CYP 2D6 était associé à un risque plus élevé de rechute de cancer du sein et à une plus faible incidence de survenue de bouffées de chaleur. En effet, les femmes homozygotes pour le génotype le plus souvent associé à un phénotype de métaboliseur lent (*4/*4), avaient tendance à avoir un risque plus élevé de rechute de la maladie (HR = 1,85, IC 95% : [0,76 ; 4,52], p = 0,176) et présentaient moins de bouffées de chaleur (0% *versus* 20%, p = 0,064) que les femmes ayant un phénotype de métaboliseur intermédiaire (wt/*4) ou rapide (wt/wt). Plus précisément, le risque de récidive de cancer chez les métaboliseurs lents était pratiquement 3 fois plus élevé comparé aux métaboliseurs rapides (HR = 3,12, p = 0,007).
D'après ces 2 études, il semblerait que la détermination du métabolisme du CYP 2D6 soit utile dans le choix de l'hormothérapie adjuvante. Le bénéfice clinique semble, en effet, significativement réduit chez les patientes présentant une altération de ce métabolisme.

Schroth *et al*. **[84]**, quant à eux, ont mis en évidence que les patientes porteuses des allèles *4, *5, *10, *41, responsables d'une altération de la formation de métabolites anti-œstrogénique, avaient significativement plus de récidives de cancer du sein et des périodes sans récidive plus courtes par rapport à celles portant des allèles fonctionnels.

Dans l'étude de Gonzalez-Santiago *et al*. en 2007 **[42]**, 50% (18 sur 36) des patientes possédant une activité enzymatique réduite (wt/*4 et *4 /*4) ont présenté une rechute de la maladie comparativement à 27% des patientes présentant de fortes capacités métaboliques (wt/wt) (p = 0,041). D'après cette étude, les patientes atteintes du cancer du sein présentant au moins un allèle mutant pourraient avoir un bénéfice plus faible du traitement par tamoxifène et auraient tendance à présenter un risque accru de rechute de la maladie.

Dans une étude de cohorte Néerlandaise récente **[15]**, la mortalité était sensiblement augmentée chez les patientes porteuses du génotype *4/*4 (HR = 4,1, IC 95% : [1,1 ; 15,9], p = 0,041) comparé aux patientes porteuses d'un génotype sauvage. A chaque variant allélique supplémentaire, le risque relatif de mortalité par cancer du sein est augmenté d'un facteur 2. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP 2D6 a été limitée à 13% des patientes. Lorsque cette co-médication a été prise en compte, le risque de mortalité était comparable à

celui des métaboliseurs lents, confirmant qu'une diminution de l'activité du CYP 2D6 influe sur la formation de l'endoxifène et donc sur l'efficacité du tamoxifène.

Une étude multicentrique rétrospective **[85]** incluant 1325 patientes post-ménopausées a été mise en place pour confirmer l'ensemble de ces résultats. Après 6 ans de suivi, le taux de récidive était de 14,9% pour les métaboliseurs rapides, 20,9% pour les métaboliseurs intermédiaires, et 29% pour les métaboliseurs lents. Les taux de mortalité étaient respectivement de 16,7%, 18% et 22,8%. En conclusion, chez les femmes atteintes du cancer du sein et traitées par tamoxifène en adjuvant, il y aurait une association entre la variation du génotype du CYP 2D6 et les résultats cliniques. Ainsi, le risque de récidive est augmenté de 40% en présence d'un allèle déficient, et ce risque est quasi doublé lorsque les 2 allèlles sont touchés.

Dans la population caucasienne, le variant CYP2 D6*4, correspondant à un phénotype de métaboliseur lent, est le plus souvent retrouvé (12% à 21%). En plus des études mentionnées ci-dessus, dans lesquelles les patientes traitées par tamoxifène étaient principalement de race blanche, d'autres études impliquant différents types d'ethnies ont été publiées. En effet, en fonction des populations étudiées, les allèles responsables de l'altération des capacités enzymatiques du CYP 2D6 sont variables :

- dans la population asiatique, le variant CYP 2D6*10, correspondant à un phénotype de métaboliseur intermédiaire, est le plus souvent retrouvé (51%)
- dans la population africaine, le variant CYP 2D6*17, correspondant à un phénotype de métaboliseur intermédiaire, est le plus souvent retrouvé (34%)

Deux publications **[54] [98]** portent notamment sur la population asiatique prenant du tamoxifène en traitement adjuvant et une autre publication **[63]** étudie la population coréenne atteinte de cancer du sein métastatique. Ces études montrent des résultats cliniques statistiquement significatifs en faveur d'une efficacité de traitement par tamoxifène (augmentation du temps survie sans récidive, du temps de survie sans maladie, et du délai jusqu'à la progression du cancer,) pour le génotype CYP 2D6 *10/*10 qui équivaut à un phénotype de métaboliseur rapide. De même, il a été observé des taux de 4-hydroxytamoxifène variables en fonction du génotype 2D6*10. Par contre, chez les femmes non traitées par tamoxifène, il n'y a pas d'association entre ce génotype et la survie **[98]**. Ces données semblent refléter une différence raciale entre la population caucasienne et la

population asiatique, ce qui est d'une grande importance puisque le tamoxifène est plus fréquemment prescrit en Asie que les inhibiteurs de l'aromatase. En effet, contrairement aux pays occidentaux, plus de la moitié des cancers du sein se développent chez des femmes pré-ménopausées dans cette population **[31]**.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études positives portant sur les patientes traitées pour cancer du sein par tamoxifène adjuvant : mise en évidence d'un risque de récidive plus élevé chez les métaboliseurs lents

Auteur	Type d'étude	Prise en compte des inhibiteurs du CYP2D6	Haplotype	Nombre de participantes	Résultats
GOETZ *et al.* 2005 [41]	Rétrospective	non	*4/*4 *versus* *1/*1 + *1/*4	190	**DFS** HR = 1,86 (*p* = 0,089)
GOETZ *et al.* 2007 [40]	Rétrospective	Oui	*4/*4 *versus* *1/*1 + *1/*4 + inhibiteurs	223	**DFS** HR = 1,74 (*p*= 0,017)
SCHROTH *et al.*2007 [84]	Prospective cas/contrôle	Non	Tous les génotypes hétérozygotes et homozygotes (*4,*5, *10, *41) *versus* *1/*1	197	**EFS** HR = 1,89 (*p* = 0,02)
GONZALEZ-SANTIAGO *et al.* 2007 [42]	Prospective	Oui mais peu	wt/*4 + *4/*4 *versus* wt/wt	84	**Rechute** HR = 2,82 (*p* = 0,049)
BIJL *et al.* 2009 [15]	Prospective	Oui mais peu	*4/*4 *versus* *1/*1 + *1/*4	85	**Mortalité par cancer du sein** RR = 4,1 (*p*= 0,041)

Auteur	Type d'étude	Prise en compte des inhibiteurs du CYP2D6	Haplotype	Nombre de participantes	Résultats
SCHROTH *et al.* 2009 [85]	Rétrospective	Non	Wt/wt *versus* homozygotes ou hétérozygotes pour *10, *41, *3, *4, *5	1325	**Rechute** HR=1,40, IC 95% : [1,04 ; 1,90] HR=1,90 IC 95% : [1,10 ; 3,28] **EFS** HR=1,33, IC 95% : [1,06 ; 1,68] HR=1,29, IC 95% : [1,03 ; 1,61]
XU *et al.* 2008 [98]	Rétrospective	Non	wt *versus* *10/*10	152	**DFS** HR = 4,7 (p = 0,04)
KIYOTANI *et al.* 2008 [54]	Prospective	Non	Wt/wt *versus* homozygotes ou hétérozygotes pour *4, *5, *10, *10, *14, *21, *36, et *41	282	**DFS** HR = 9,52 (p = 0,001)

RR=risque relatif ; HR=hasard ratio qui est une estimation du risque relatif ; wt=allèle sauvage ; DFS = survie sans maladie (*disease free-survival)* ; EFS = survie sans évènement (*event free-survival*).

2.3.2.2 Etudes négatives

En opposition à l'ensemble des résultats précédents, 3 études rétrospectives **[79] [94] [95]** ne mettent pas en évidence d'association entre le polymorphisme du CYP 2D6 et le risque de récidive du cancer du sein (Tableau 4).

En effet, Wegman *et al*. **[94] [95]** suggèrent que les patientes homozygotes pour le CYP 2D6*4/*4 présentaient une diminution du risque de récidive par rapport à la population témoin et une survie sans récidive significativement supérieure.

Une dernière étude **[79]** n'a pas retrouvé d'association significative entre le génotype CYP 2D6 et la survie globale ou le temps de rechute chez les patientes traitées par tamoxifène (respectivement HR = 0,77, IC 95% : [0,32 ; 1,81] et HR = 0,67, IC 95% : [0,33 ; 1,35]) ou non traitées (respectivement HR = 0,79, IC 95% : [0,42 ; 1,26] et HR = 0,69, IC 95% : [0,40 ; 1,18]).

Toutefois, la pertinence clinique de ces études est limitée car il s'agit d'études rétrospectives avec de petites populations. La puissance statistique pourrait s'avérer insuffisante pour détecter la contribution du CYP 2D6 dans la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein et recevant du tamoxifène. En outre, aucune information n'était disponible concernant la prise concomitante d'autres médicaments, il est donc possible que les résultats soient également influencés par l'utilisation d'inhibiteurs du CYP 2D6.

Tableau 4 : tableau récapitulatif des études négatives portant principalement sur les patientes caucasiennes traitées pour cancer du sein par tamoxifène adjuvant : faible risque de récidive chez les métaboliseurs lents

Auteur	Type d'étude	Prise en compte des inhibiteurs du CYP2D6	Haplotype	Nombre de participants	Résultats
WEGMAN *et al.* 2007 [94]	Rétrospective	non	*4/*4 + *1/*4 *versus* 1/*1	677	**DRFS** HR < 1 pas significatif
WEGMAN *et al.* 2005 [95]	Rétrospective	non	Tous les génotypes hétérozygotes et homozygotes (*4,*5, *10, *41)* *versus* *1/*1	197	**RFS** HR < 1 *p* = 0,055
NOWELL *et al.* 2005 [79]	Rétrospective	non	*4/*4 + *1/*4 *versus* 1/*1	162	**PFS** HR = 0,67 *p* = 0,19

DRFS = survie sans rechute à distance (*distant recurrence-free survival*), PFS = Survie jusquà progression (*progression-free survival*), RFS = survie sans rechute (*recurrence-free survival*)

Les résultats contradictoires de ces études sont probablement dus à l'un ou plusieurs des éléments suivants :

- l'absence de caractérisation des récepteurs aux œstrogènes, ce qui entraîne l'inclusion probable de patients présentant un cancer non hormono-dépendant
- biais de recrutement, de part l'utilisation de cohorte rétrospectives, en faveur des patients pour lesquels des échantillons de tumeur sont disponibles.
- l'inclusion de patientes recevant des doses variables de tamoxifène (20 ou 40 mg) pendant des périodes différentes (2 ou 5 ans)
- la non comptabilisation de traitements concomitants, tels que la chimiothérapie, qui pourrait impacter sur les résultats et être considérée comme un facteur de confusion

- la non prise en compte de la co-prescription d'inhibiteurs du CYP 2D6.

2.3.3. *Les conséquences pour la pratique*

Certains tests (exemple : « AmpliChip CYP450 Test » du laboratoire Roche destiné au diagnostic *in vitro*) sont dorénavant disponibles (phénotypage et génotypage) et utilisables en pratique clinique afin d'identifier les différentes activités enzymatiques ou les variantes alléliques (27 variants alléliques pour le CYP 2D6). Ils sont une aide à l'individualisation de la thérapeutique afin de prédire la posologie adéquate du médicament approprié à chaque patient, en anticipant les effets indésirables ou l'inefficacité thérapeutique. Ils permettent, par ailleurs, de faire la distinction entre un problème de compliance et un métabolisme ultrarapide, ou entre un abus médicamenteux et un déficit métabolique.

Le phénotypage est une mesure de l'activité enzymatique spécifique suite à l'ingestion d'un substrat test du CYP 2D6 comme le tamoxifène, en mesurant son rapport métabolique (*metabolic ratio,* MR) dans les urines. Les substrats et les inhibiteurs du CYP 2D6 (quinidine, flécaïnide, paroxétine, moclobémide, fluoxétine, fluvoxamine...) qui ont une haute affinité pour l'enzyme, peuvent modifier le rapport métabolique. Ainsi, un métaboliseur ultrarapide peut devenir lent sous l'action d'un inhibiteur du métabolisme. Le phénotypage peut donc permettre de détecter des interactions médicamenteuses chez des patients dont le phénotype est connu au préalable, ou en réalisant en parallèle un génotypage.

Le génotypage permet l'analyse des mutations génétiques fonctionnelles importantes codant pour des enzymes spécifiques. Il peut être réalisé par *polymerase chain reaction* (PCR) couplée à une analyse par *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) après hydrolyse avec l'aide d'enzymes de restriction (XbaI, EcoRI) ou plus simplement au moyen de sondes fluorescentes hybridant spécifiquement chaque allèle. Il a donc l'avantage de permettre une détermination directe des informations génétiques de l'individu, et comme il ne nécessite pas la prise d'un substrat test, il est moins invasif. Il n'est, par ailleurs, pas influencé par la prise de médicaments de manière concomitante. Le test de l'ADN est réalisé une fois dans la vie, et le résultat n'est pas influencé par des facteurs environnementaux. Les limitations actuelles du génotypage sont son coût et sa sensibilité, liée à la présence possible de génotypes spécifiques correspondant à des mutations encore inconnues aujourd'hui. Toutefois, les avancées sont rapides dans ce domaine et la récente commercialisation de méthodes de détection rapide par la technologie des puces à ADN ouvre la voie à une détection rapide et à plus grande échelle des variantes alléliques, et donc du profil métabolique de la population. Des études

appropriées devraient permettre d'en confirmer bientôt l'utilité dans la pratique courante médicale.

Il faut souligner qu'aucun consensus ne recommande, actuellement, le génotypage du CYP 2D6 des patients avant ou pendant traitement par tamoxifène. La communauté médicale est en effet, très réticente à utiliser l'information génétique sur les enzymes métabolisant les médicaments pour la personnalisation du traitement. Les raisons sont les suivantes **[38]** :

- l'information n'est pas facilement disponible
- des algorithmes pour intégrer l'information dans les décisions thérapeutiques sont complexes et ne peuvent être validés
- l'information génétique n'explique souvent qu'une fraction mineure de la variabilité dans la population
- il existe d'autres approches pour la personnalisation, telles que le suivi thérapeutique pharmacologique ou la surveillance clinique
- le bénéfice clinique est souvent difficile à évaluer.

Il existe donc trop d'incertitudes pour renoncer à un traitement par tamoxifène au vue de sa balance bénéfice/risque favorable Cette hésitation est d'autant plus vraie chez les femmes non ménopausées ou présentant un carcinome mammaire *in situ* pour lesquelles il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques au tamoxifène. En revanche, lorsque d'autres traitements peuvent être recommandés (par exemple les inhibiteurs de l'aromatase) le génotypage du CYP 2D6 peut s'avérer utile. A ce sujet, les pratiques médicales des oncologues semblent très variables. Certains ne prescrivent jamais de génotypage du CYP 2D6 et pour d'autres la décision se fait au cas par cas. Toutefois, certains se demandent s'il est éthique de prescrire un médicament qui peut s'avérer inefficace si une alternative existe. La plupart conviennent que l'interprétation des résultats du test peut être problématique, étant donné l'absence de preuves définitives **[59]**.

Le niveau de preuves est encore insuffisant pour recommander la détermination du génotype d'une patiente avant prescription de tamoxifène. Le développement d'essais prospectifs est nécessaire avant d'envisager des stratégies de prescription intégrant les données de pharmacogénétique. Les perspectives en situation adjuvante sont multiples, basées sur le statut hormonal et enzymatique des patientes. Chez les patientes non ménopausées, une augmentation de posologie de tamoxifène ou un traitement associant analogue de la LH-RH pourrait être plus efficace chez les patientes à activité enzymatique nulle ou diminuée qu'un

traitement par 5 ans de tamoxifène. Parmi les patientes ménopausées, celles ayant une activité enzymatique normale pourraient bénéficier autant d'un traitement par tamoxifène que par inhibiteurs de l'aromatase. Chez les femmes ménopausées à activité métabolique nulle ou diminuée, un traitement hormonal séquentiel serait peut-être moins efficace qu'un traitement par inhibiteur de l'aromatase en continu sur cinq ans qui serait alors le traitement standard à proposer.

III. LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS) DANS LE CANCER DU SEIN : ETUDE DE L'INTERACTION AVEC LE TAMOXIFENE

1. Indications des ISRS dans le cancer du sein

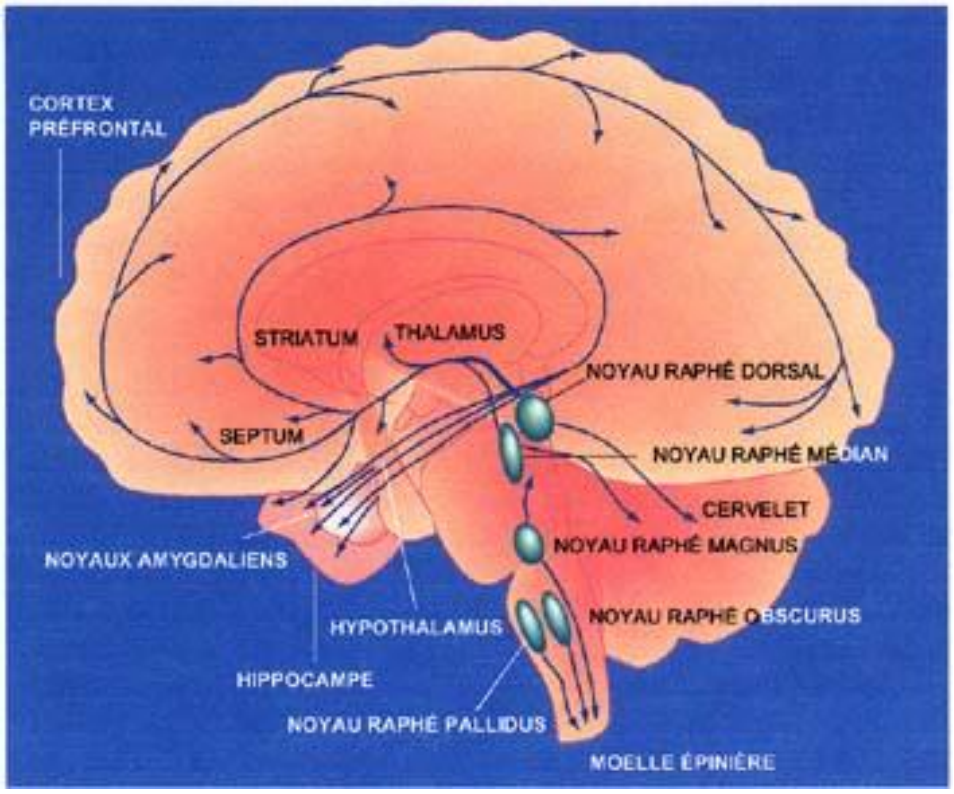
Les antidépresseurs font partie de l'arsenal pharmacologique classique du traitement des états dépressifs et anxieux. Dans le champ de l'oncologie, outre la dépression, ils comportent d'autres indications potentielles telles que le traitement des bouffées vasomotrices **[82]**.

1.1. Pharmacodynamie

1.1.1. *Rappels du rôle des monoamines et notamment de la sérotonine au niveau du système nerveux central*

Le rôle majeur des monoamines dans les désordres affectifs a clairement été démontré au cours des dernières décennies. En effet, les trois monoamines (sérotonine noradénaline, dopamine) qui participent à la physiopathologie de la dépression sont des transmetteurs chimiques qui ne sont exprimés que par un nombre relativement faible de neurones (Figure 15) mais dont les projections cérébrales sont telles qu'elles leur permettent de contrôler des fonctions essentielles à la vie de relation : la cognition, l'émotion, l'humeur. Lorsque ces systèmes sont perturbés, les patients éprouvent des difficultés à gérer leurs émotions et présentent des troubles de l'humeur dont la dépression **[19]**.

Figure 15 : Localisation des neurones sérotoninergiques dans l'encéphale [113]



L'analyse des cas de dépression grave avec passage à l'acte suicidaire a permis d'observer plusieurs résultats :

- les concentrations du métabolite principal de la sérotonine (l'acide 5-hydroxyindole acétique) dans le liquide céphalorachidien sont plus faibles chez les patients dépressifs par rapport à la population générale.
- la concentration du transporteur membranaire qui assure le recaptage de la sérotonine dans les neurones sérotoninergiques semble plus faible chez certains déprimés, mais cette observation est très controversée.
- la densité des récepteurs 5-HT_2 semble supérieure dans le cortex des personnes qui se sont suicidées. Cette particularité serait une réaction à une libération insuffisante de sérotonine dans la fente synaptique.

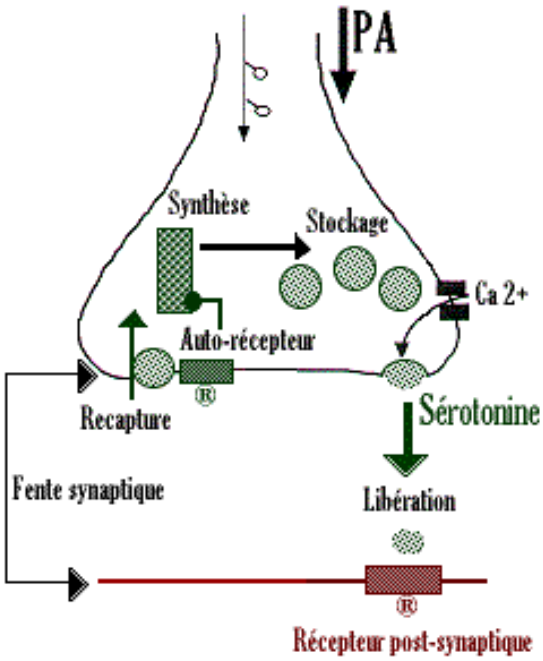
La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (ou 5-HT) est synthétisée à partir du L-tryptophane par un groupe de neurones spécifiques dénommés neurones sérotoninergiques. Dans le cerveau, la synthèse de sérotonine dépend donc de la quantité de tryptophane qui y pénètre à travers la barrière hémato-encéphalique.

Ainsi, les traitements les plus utilisés dans la dépression reposent pratiquement tous sur le même principe qui est d'augmenter les quantités disponibles de certaines monoamines au

niveau central, en particulier de la sérotonine. La sérotonine, au même titre que la noradrénaline ou la dopamine, est stockée dans des vésicules du neurone pré-synaptique. Après sa libération dans la fente synaptique, elle active des récepteurs spécifiques situés sur la cellule effectrice post-synaptique. Ces récepteurs sont classés en 7 groupes 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 et 5-HT_7, chaque groupe pouvant avoir des sous-classes A, B, etc. Ils sont localisés au niveau du cerveau et à la périphérie mais leur distribution n'est pas homogène. De plus, certains récepteurs comme les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} sont surtout pré-synaptiques et modulent la libération de sérotonine mais la plupart sont post-synaptiques. Les récepteurs 5-HT_1 ont une très forte affinité pour la sérotonine contrairement aux 5-HT_2. La sérotonine se fixe donc sur ces récepteurs 5-HT_2 uniquement lorsque les récepteurs 5-HT_1 sont saturés. Les récepteurs sérotoninergiques sont liés aux protéines G selon diverses modalités, sauf le récepteur 5-HT_3 qui est un récepteur canal donc perméable aux cations sodium et potassium à l'état ouvert.

Après activation des récepteurs post-synaptiques, la sérotonine est extraite de la synapse par la pompe de recapture qui a pour rôle de la ramener au niveau du neurone pré-synaptique où elle est soit désaminée par les monoamines oxydases (enzymes de dégradation), soit stockée de nouveau dans les vésicules en vue d'une libération ultérieure (Figure 16). Le transporteur spécifique de la sérotonine, le 5-HTT (5-HT-Transporter) présente un grand polymorphisme génétique.

Figure 16 : Transmission chimique du neurone A (émetteur) au neurone B (récepteur) [116]



Les antidépresseurs conduisent, par des voies différentes à un résultat similaire, à savoir la promotion de la transmission monoaminergique et l'augmentation du taux de monoamines cérébrales **[56]**.

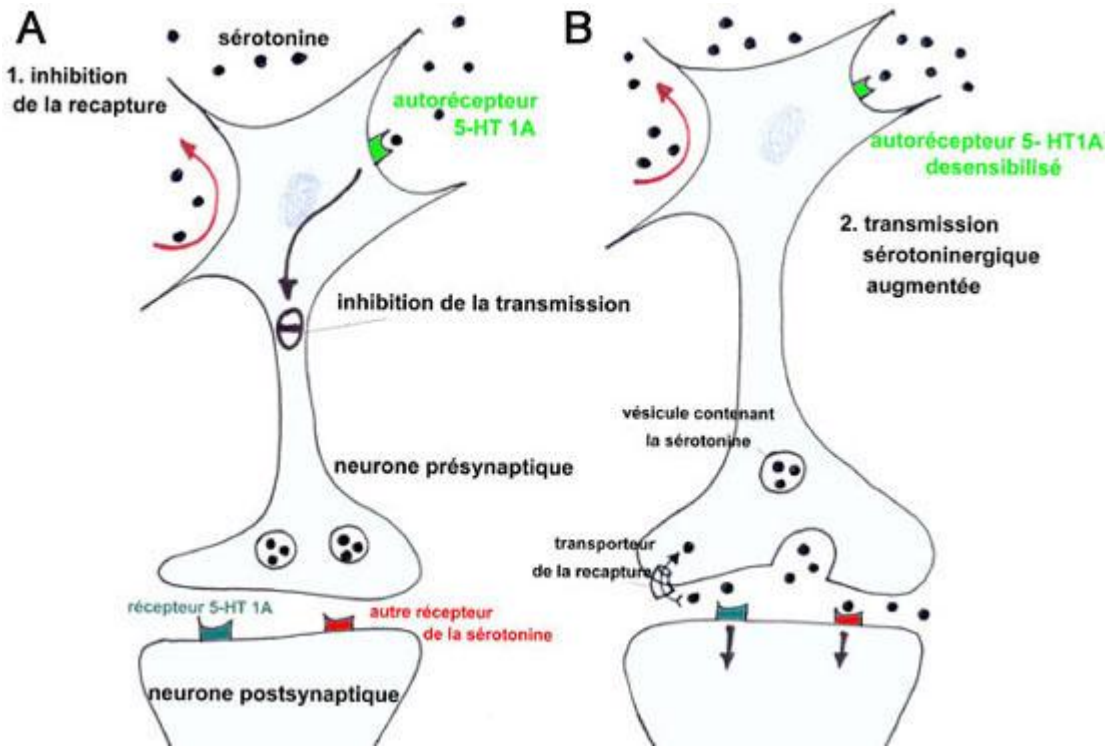
1.1.2. *Mode d'action des ISRS*

Un des effets les plus reproductibles de l'administration chronique des ISRS est une augmentation du tonus sérotoninergique via la diminution du rétrocontrôle négatif qu'exerce la sérotonine au travers d'autorécepteurs (les récepteurs 5-HT_{1A}), d'où leur appellation de sérotoninomimétiques indirects. L'augmentation du tonus sérotoninergique s'installe progressivement sur une durée de trois semaines :

- au début du traitement (Figure 17A), le seuil de concentration en sérotonine nécessaire à la stimulation de l'autorécepteur est rapidement atteint suite à l'inhibition de la recapture de la sérotonine. En conséquence, le neurone sérotoninergique est inhibé et libère moins de sérotonine dans la fente synaptique.
- dans un deuxième temps (Figure 17B), les autorécepteurs finissent par se désensibiliser et leur influence inhibitrice sur la décharge neuronale n'est plus opérationnelle. Au niveau des cibles, la libération de sérotonine est rétablie et le blocage de la recapture conduit à une augmentation du taux intra-synaptique de

l'amine, et donc à une facilitation de la transmission sérotoninergique **[56]**. C'est pourquoi, l'effet antidépresseur n'apparaît qu'en 2 à 3 semaines, alors que l'effet inhibiteur de la recapture est immédiat.

Figure 17 : Conséquences d'un traitement aigu (figure A) ou chronique (figure B) par les ISRS sur la neurotransmission sérotoninergique [113]



La puissance d'inhibition de la recapture de la sérotonine varie d'une molécule à l'autre. Ainsi, la sertraline (Zoloft®) et la paroxétine (Deroxat®) sont les ISRS les plus puissants dans leur liaison aux transporteurs de la sérotonine, Le citalopram (Seropram®), la fluvoxamine (Floxyfral®) et la fluoxétine (Prozac®) sont, quant à eux, respectivement 9, 20 et 35 fois moins puissants que la sertraline. Les ISRS présentent ainsi une spécificité d'action variable sur le système sérotoninergique avec peu ou pas d'action sur les récepteurs cholinergiques muscariniques, H_1 histaminergiques ou α adrénergiques. Par conséquent, plus l'ISRS est sélectif, plus les effets indésirables liés à la stimulation de ces récepteurs sont rares. Le citalopram est le plus sélectif des ISRS ce qui lui confère un profil d'effets indésirables moindre par rapport aux autres molécules.

Les principaux effets indésirables rencontrés dans le traitement de ces médicaments sont donc :

- sécheresse buccale et troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, dyspepsie, constipation et diarrhées, surtout en début de traitement; ils disparaissent ensuite assez vite. La sérotonine augmente, en effet, la motilité intestinale, probablement par stimulation des récepteurs 5-HT_4 et 5-HT_3. D'autre part, l'effet émétisant de la sérotonine se fait par stimulation des récepteurs 5-HT_3. Ces récepteurs sont présents, notamment, au niveau des terminaisons vagales du tube digestif et au niveau d'une zone cérébrale, l'Area postrema (chemoreceptor trigger zone), qui est accessible à la sérotonine circulante périphérique. Leur stimulation déclenche alors des nausées et des vomissements
- anorexie et perte de poids
- troubles neuropsychiques incluant anxiété, agitation, insomnie ou somnolence mais aussi maux de tête, tremblements, convulsions, hallucinations, confusion
- troubles extrapyramidaux (tels qu'akathisie) très invalidants, notamment la nuit et pouvant retentir sur l'état général
- troubles sexuels, plus fréquents chez l'homme
- hyponatrémie, par hypersécrétion d'ADH, se manifestant par un ralentissement idéique, une modification du caractère, une confusion

Les troubles neuropsychiques, végétatifs et digestifs peuvent rentrer dans le cadre du syndrome sérotoninergique. Il correspond à un excès de sérotonine au niveau des neurones cérébraux et donne un tableau associant rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie et manifestations dysautonomiques. Les formes graves exposent à un risque de choc, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse et/ou de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

1.1.3. ***Mode d'action des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNa)***

La venlafaxine (Effexor®) est un antidépresseur dont la structure innovante est sans parenté chimique avec les autres agents antidépresseurs actuellement disponibles. Il s'agit d'un mélange racémique composé de deux énantiomères actifs. Les études précliniques ont démontré que la venlafaxine et son métabolite principal, la O-desméthylvenlafaxine, sont de puissants ISRNa. La venlafaxine présente également un faible potentiel inhibiteur de la recapture de la dopamine. Tout comme les ISRS, la venlafaxine n'a pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques, H_1 histaminergiques ou α-adrénergiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- des troubles digestifs : nausées, constipation, perte de poids
- des troubles neuro-végétatifs : somnolence, insomnie, vertiges, fatigue, nervosité
- des troubles sexuels avec une fréquence similaire aux ISRS
- des troubles cardiovasculaires : hypotension, tachycardie, hypertension. Ces effets sont dose-dépendants puisqu'à haute dose la venlafaxine inhibe la recapture de la noradrénaline aussi bien que de la sérotonine, ce qui explique probablement l'action sur la pression sanguine
- des troubles psychiques dont des cauchemars

1.2. Dépression

1.2.1. *Dépression et cancer du sein*

La dépression est très répandue chez les personnes atteintes de cancer. En effet, bien que les taux de prévalence signalés varient largement, elle semble affecter 10 à 25% des patients atteints de cancer **[81]**. Certains types de cancer sont associés à une plus grande prévalence de dépression : le cancer oropharyngé (22% à 57%), le cancer du pancréas (33% à 50%), le carcinome mammaire (1,5% à 46%) et enfin le cancer du poumon (11% à 44%). Le cancer, à l'exclusion du site et du stade de la maladie, est donc associé à un haut degré de dépression qui, si elle n'est pas traitée, peut être le résultat d'une importante morbidité et mortalité **[69]**.

En ce qui concerne le cancer du sein, les patientes traitées par chimiothérapie ou hormonothérapie adjuvante ont des niveaux plus élevés de dépression comparativement aux patientes qui ne reçoivent pas de traitement adjuvant. Les effets de ces traitements sur la fertilité, la sexualité, la densité osseuse sont associés à une altération de la qualité de vie à l'origine d'une sérieuse détresse. Il se pourrait que le tamoxifène soit également impliqué dans des troubles de l'humeur pouvant expliquer une inobservance voire une interruption précoce du traitement. Enfin, la crainte de récidive ainsi que les fréquentes consultations médicales peuvent générer une forte anxiété souvent associée à des signes dépressifs **[36]**.

1.2.2. *Intérêt des ISRS dans le traitement de la dépression en oncologie*

Paroxétine :

Chez les patients cancéreux, il semblerait que la fatigue et la dépression soient concomitantes. Ceci suggère une étiologie commune qui pourrait être basée sur la sérotonine. Un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo **[73]** à cherché à vérifier si la

paroxétine permettait de réduire la fatigue chez les patients cancéreux. Ainsi, 549 patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg par jour de paroxétine soit un placebo pendant 8 semaines. Au terme de l'étude, il n'y avait aucune différence sur la sensation de fatigue entre la paroxétine et le groupe placebo. En revanche, la paroxétine réduirait de manière significative les symptômes de la dépression dés les trois premières semaines de traitement. En effet, la diminution globale de la dépression, a été de 12,6% plus importante dans le groupe paroxétine que dans le groupe placebo. Toutefois, dans cette étude, la dépression n'a pas été considérée comme un critère d'admissibilité et les patients inclus n'ont pas été traités pour dépression. La pertinence clinique de ces résultats ne peut donc être établie.

Fluoxétine :

Une enquête **[77]** a recruté 357 patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce (stades I et II) avant l'initiation du traitement adjuvant (traitement hormonal adjuvant, rayonnement local et / ou traitement de chimiothérapie adjuvante). Celles présentant des symptômes dépressifs (183 incluses dans l'étude) ont été randomisées pour recevoir soit de la fluoxétine soit un placebo. La qualité de vie, l'interruption du traitement adjuvant et les symptômes dépressifs ont été évalués à l'inclusion dans l'étude puis tous les 3 mois pendant 6 mois. A l'évaluation des 6 mois, 108 patientes traitées par chimiothérapie et hormonothérapie adjuvante étaient restées dans l'étude. Les patientes traitées par fluoxétine ont montré une amélioration significative de la qualité de vie (Tableau 5) et une réduction des symptômes dépressifs (Tableau 6) par rapport aux patientes recevant le placebo pour chacun des groupes de traitement adjuvant.

Tableau 5 : Mesure de la qualité de vie évaluée au bout de 6 mois de traitement [77]

Qualité de vie		
Traitement adjuvant (n)	**Fluoxetine (n) (%)**	**Placebo (n) (%)**
Chimiothérapie plus hormonothérapie (108)	54 (79.6)*	54 (22.2)
Hormonothérapie seule (54)	27 (77.7)*	27 (33.3)
Chimiothérapie seule (18)	9 (88.9)*	9 (12.5)

Tableau 6 : Mesure des symptômes dépressifs évalués au bout de 6 mois de traitement [77]

Symptômes dépressifs		
Traitement adjuvant (n)	**Fluoxetine (n) (%)**	**Placebo (n) (%)**
Chimiothérapie plus hormonothérapie (108)	54 (79.6)*	54 (18.5)
Hormonothérapie seule (54)	27 (77.8)*	27 (37.0)
Chimiothérapie seule (18)	9 (77.8)*	9 (33.3)

Sertraline :

L'efficacité et la tolérance de la sertraline dans le traitement des troubles dépressifs sont bien connues, mais peu d'études ont été réalisées chez les patientes atteintes de cancer du sein. Une étude prospective **[91]** a tenté de fournir les preuves de l'efficacité, de l'innocuité, de la tolérance et de la rapidité d'action de cet ISRS dans une population de patientes ambulatoires oncologiques atteintes par des troubles de l'humeur. 35 patientes présentant une dépression avérée ont reçu pendant 12 semaines de sertraline à la dose quotidienne de 25 mg par jour, avec une augmentation possible, en fonction des réactions et de la tolérance, pouvant atteindre 100 mg par jour. Au bout de 12 semaines, la sertraline semble montrer une efficacité non seulement sur les symptômes émotionnels (tristesse et anxiété), mais aussi sur les symptômes somatiques tels que l'insomnie, la diminution de l'appétit et la lassitude. Une amélioration importante de l'humeur est observée chez 70,4% des patientes et une amélioration modérée chez 22,2% des patientes à la fin de l'étude. Enfin, dans cette étude la sertraline a été bien tolérée.

Bien que, des études contrôlées soient nécessaires pour soutenir ces résultats préliminaires, ils suggèrent que la sertraline pourrait être considérée comme un choix intéressant pour le traitement de la dépression chez les patients cancéreux.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des études portant sur l'efficacité et la tolérance des ISRS dans la dépression en oncologie

Source	Molécule	Type d'étude	Critères de jugement	Nombre de patients	Résultats	Effets secondaires
MORROW *et al.* 2003 [73]	Paroxétine 20mg/j Placebo	Double aveugle randomisée	*Fatigue*	277 272	Fatigue : pas de différence entre les groupes ⤵ dépression +12,6%	Non déclarés
NAVARI *et al.* 2008 [77]	Fluoxétine 20mg/j Placebo	Double aveugle randomisée	*Symptômes dépressifs.* *Qualité de vie*	90 90	Nette amélioration de la qualité de vie, de l'observance et des symptomes dépressifs dans le groupe fluoxétine par rapport au groupe placebo.	Non déclarés
TORTA *et al.* 2008 [91]	Sertraline 25mg/j jusqu'à 100 mg/ j	Prospective	*L'anxiété et la dépression*	35	Amélioration importante de l'humeur 70,4% amélioration modérée de l'humeur 22,2%	8,57% interruption de traitement : nausées, agitation, insomnie et étourdissements

En conclusion, l'ensemble des études d'interventions pharmacologiques pour les patients cancéreux souffrant de dépression fournit des preuves que les ISRS sont efficaces pour réduire la dépression et les symptômes dépressifs **[96]**.

1.3. Troubles vasomoteurs

1.3.1. *Physiopathologie des bouffées de chaleur*

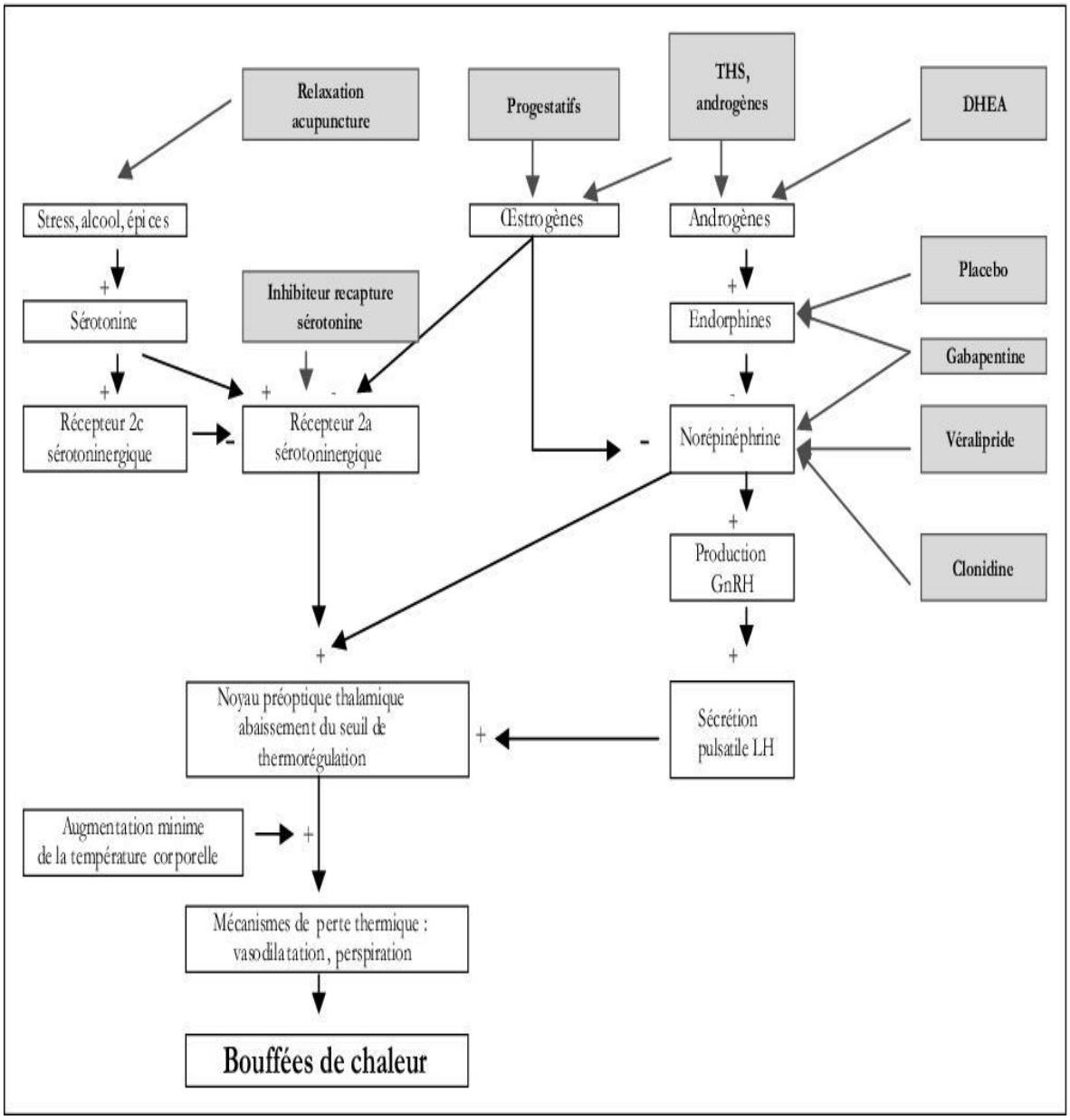
La ménopause, ou climatère, est un processus physiologique normal qui marque la fin de la période féconde. L'arrêt de la fonction ovarienne et de la sécrétion des hormones féminines (œstrogènes et progestérone), entraînent une disparition des règles. Une ménopause naturelle se traduit donc par une aménorrhée d'au moins un an liée à un épuisement du capital folliculaire ovarien. Les symptômes de cette carence oestrogénique sont les suivants : les troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), les manifestations génito-urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, infections des voies urinaires, impériosité urinaire), les symptômes centraux (insomnies, troubles de la mémoire ou de l'humeur) et enfin des anomalies à long terme (perte de densité osseuse avec risque accru de fracture ostéoporotique) **[10] [18] [44]**. Parmi l'ensemble de ces troubles, ce sont les symptômes vasomoteurs et en particulier les bouffées de chaleur qui sont caractéristiques de la ménopause. Ces dernières altèrent fortement la qualité de vie des patientes et conduisent, le plus souvent, à une demande de traitement correcteur.

Les bouffées de chaleur sont généralement décrites comme une sensation soudaine de chaleur intense qui débute au niveau de la poitrine et monte au cou et au visage. D'autres signes tels que des sueurs, des palpitations, une anxiété ou une irritabilité sont souvent associés à ces manifestations. Elles durent généralement de 2 à 4 minutes et peuvent se produire plusieurs fois par jour, bien que leur fréquence soit variable **[10] [44]**.

La physiopathologie (Figure 18) des bouffées de chaleur est mal comprise, mais pourrait être liée à l'instabilité du centre thermorégulateur hypothalamique. En effet, les troubles de la régulation de ce centre sont la conséquence de modifications à la fois endocriniennes (baisse de l'œstradiol, augmentation de l'hormone lutéinisante (LH), de la *releasing hormone* (RH), de la *growth hormone* (GH) et de l'hormone corticotrope (ACTH)) et des neurotransmetteurs (diminution de la sérotonine et de la noradrénaline). Pour expliquer les modifications hormonales, 2 mécanismes pourraient intervenir : d'une part, la baisse du taux d'œstrogènes, d'autre part, les variations pulsatiles de la LH. La sérotonine, serait l'un des neurotransmetteurs impliqués de part, une action thermorégulatrice dose et temps dépendante.

Ainsi, bien que la relation entre une faible imprégnation œstrogénique et la survenue de bouffées de chaleur ne soit pas très claire, il a été émis l'hypothèse que les œstrogènes auraient un effet thermorégulateur par action au niveau des récepteurs sérotoninergiques. L'exposition préalable aux œstrogènes semble essentielle pour le développement des ces troubles climatériques car ils ne se produisent pas chez les femmes porteuses de dysgénésie gonadique primaire (anomalies chromosomique 46XY caractérisées par l'absence de fonction ovarienne) **[10] [28] [34] [44].**

Figure 18 : Physiopathologie des bouffées de chaleur et cibles thérapeutiques potentielles [28]



1.3.2. *Bouffées de chaleur dans le cancer du sein*

La prévalence des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées après traitement adjuvant du cancer du sein localisé est de 60% à 65 %, un tiers de ces patientes ayant une traduction clinique invalidante. Environ un quart des femmes de moins de 40 ans traitées pour cancer du sein localisé, ont une ménopause induite par la chimiothérapie alors qu'entre 40 et 50 ans, la fréquence de la ménopause atteint une femme sur deux dans l'année suivant la chimiothérapie [**28**]. De plus, les patientes traitées pour cancer du sein présentent une

ménopause avec une traduction clinique plus importante et qui se maintient plus longtemps que celle de la population générale. Il est fréquent d'observer ces manifestations climatériques pendant plus de 5 ans **[18] [28] [70]**. Mais avec l'augmentation de la prescription de chimiothérapie et d'hormonothérapie adjuvantes, le nombre de femmes traitées pour cancer du sein et présentant secondairement des bouffées de chaleur iatrogènes va être en progression.

Ainsi, le tamoxifène est associé à l'apparition de bouffées de chaleur la première année de traitement adjuvant. En effet, il se comporte comme un inducteur de l'ovulation lorsqu'il est prescrit avant la ménopause en l'absence de contraception associée, ce qui conduit à une augmentation considérable du taux d'œstrogènes circulants. À l'arrêt du traitement, les fonctions ovariennes redeviennent généralement normales **[70]**. Ces bouffées de chaleur augmentent sur 2 à 3 mois pour se stabiliser et diminuer ensuite sur une durée variable. Cet effet, bien documenté chez les femmes ménopausées, est d'autant plus important que le tamoxifène est associé à la chimiothérapie et que les patientes sont âgées. Il semble également exister chez les femmes non ménopausées mais est pratiquement inexistant chez les patientes de moins de 45 ans traitées par tamoxifène seul **[28]**. De plus, le tamoxifène majore la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur : elles ont été retrouvées chez 62 % des patientes sous tamoxifène contre 49 % chez celles sous placebo, la prévalence des bouffées de chaleur invalidantes étant respectivement de 13% et 3 % **[28]**.

1.3.3. *Place des ISRS dans le traitement des bouffées de chaleur associées au cancer du sein*

Le traitement de référence des bouffées de chaleur reste la substitution œstrogéno-progestative qui, dans le cancer du sein, est classiquement contre-indiquée. La prise en charge repose avant tout sur une évaluation du retentissement fonctionnel des bouffées de chaleur afin de mieux préciser les indications thérapeutiques. Les règles hygiéno-diététiques, de par leur innocuité, sont toujours indiquées en première intention. Certaines thérapies hormonales ou non sont à l'étude pour un traitement de deuxième intention.

Parmi les traitements hormonaux, les progestatifs sont probablement les plus largement expérimentés et semblent être efficaces pour réduire les bouffées de chaleur. Toutefois, leur sécurité dans le cancer du sein demeure incertaine et leurs effets à long terme ne sont pas connus. De vastes essais randomisés sont nécessaires. La tibolone, quant à elle, a montré son efficacité dans le traitement des bouffées de chaleur mais sa sécurité d'emploi dans le cancer du sein reste à démontrer bien que les études précliniques soient rassurantes **[44]**.

Des molécules d'action centrale telles que la clonidine et la gabapentine ont fait la preuve d'une légère atténuation des symptômes de la ménopause **[10]**. Cependant, leur utilisation est limitée car elles génèrent d'importants effets indésirables (xérostomie, constipation et somnolence pour la clonidine, somnolence, sensation de vertiges et éruption cutanée pour la gabapentine) **[10] [34] [39]** et leur sécurité d'emploi chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein n'a pas été évaluée **[44]**. De même, il n'existe pas suffisamment de preuves sur la sécurité et l'efficacité pour soutenir l'utilisation des phyto-œstrogènes ou de l'actée à grappes noires (*Actea Racemosa*) après un cancer du sein. **[44]**. En effet, bien qu'aucune étude n'ait signalé d'augmentation du taux de récidive de cancer du sein parmi les utilisateurs de ces remèdes, les données in vitro sont contradictoires et insuffisantes **[10]**. De plus, La parenté chimique des phyto-œstrogènes avec les œstrogènes endogènes a fait évoquer une possible stimulation tumorale et une interaction avec le tamoxifène.

Bien que les résultats restent modérés au niveau clinique (réduction d'une bouffée de chaleur par jour), pour les femmes qui souhaitent utiliser un traitement naturel, les avantages relatifs de 800 UI de vitamine E par jour pourraient être envisagés **[11]**.

Ainsi, au vu du peu de thérapeutiques ayant démontré une efficacité clinique et s'appuyant sur le rôle de la sérotonine dans la thermorégulation et la modulation des récepteurs sérotoninergiques par les œstroprogestatif, les ISRS ont trouvé une véritable place dans le traitement des bouffées de chaleur en oncologie.

1.3.4. ***Etudes menées sur les ISRS et les IRSNa dans le traitement des bouffées de chaleur***

Les ISRS sont la classe thérapeutique en développement la plus prometteuse dans cette indication. De nombreuses revues et méta-analyses **[78]** ont cherché à évaluer l'intérêt de l'utilisation des antidépresseurs et en particulier des ISRS et des IRSNa dans le contrôle des symptômes climatériques. Parmi les antidépresseurs, la paroxétine **[88]**, la sertraline **[53]**, la fluoxétine **[68]** et la venlafaxine **[67]** ont été les plus étudiés.

Dans des essais contrôlés par placebo, un traitement est dit efficace dans les bouffées de chaleur si **[34]** une amélioration moyenne de 40% des symptômes vasomoteurs persistant pendant plusieurs semaines par rapport au placebo seul est retrouvée. Le délai minimal recommandé par la FDA pour l'évaluation de l'efficacité des traitements des bouffées de chaleur est de 12 semaines, mais la plupart des études sur les traitements non hormonaux n'ont eu que 4 à 6 semaines de suivi **[44]**.

Il semble que le mécanisme d'action ne soit pas clairement élucidé. L'effet bénéfique des ISRS dans les bouffées de chaleur est effectivement constaté avant l'effet bénéfique sur les symptômes psychiatriques. De plus, les bouffées de chaleur s'améliorent indépendamment de la dépression et de l'anxiété, suggérant que le mécanisme d'action des ISRS dans les bouffées de chaleur diffère de celui de la dépression et des autres troubles psychiatriques**.**

Paroxétine :

Un essai clinique en *cross over*, randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo a été mis en place afin d'évaluer l'efficacité de la paroxétine (10 mg par jour et 20 mg par jour) par rapport au placebo sur la réduction des bouffées de chaleur et sur une score composite (calculé en multipliant l'intensité par la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur) **[88]**. Dans cet essai, 151 femmes se plaignant de bouffées de chaleur au moins 2 fois par jour depuis 1 mois ou plus ont été incluses indépendamment de leur âge, de leur statut ménopausique, de leur antécédent de cancer du sein, de la prise antérieure d'hormonothérapie, de la prise simultanée d'antiestrogènes Les femmes ont été randomisées et prenaient :

1) paroxétine 10 mg par jour ou 20 mg par jour pendant 4 semaines, puis prise d'un placebo pendant 4 semaines

2) placebo pendant 4 semaines puis prise de paroxétine 10 mg par jour ou 20 mg par jour pendant 4 semaines.

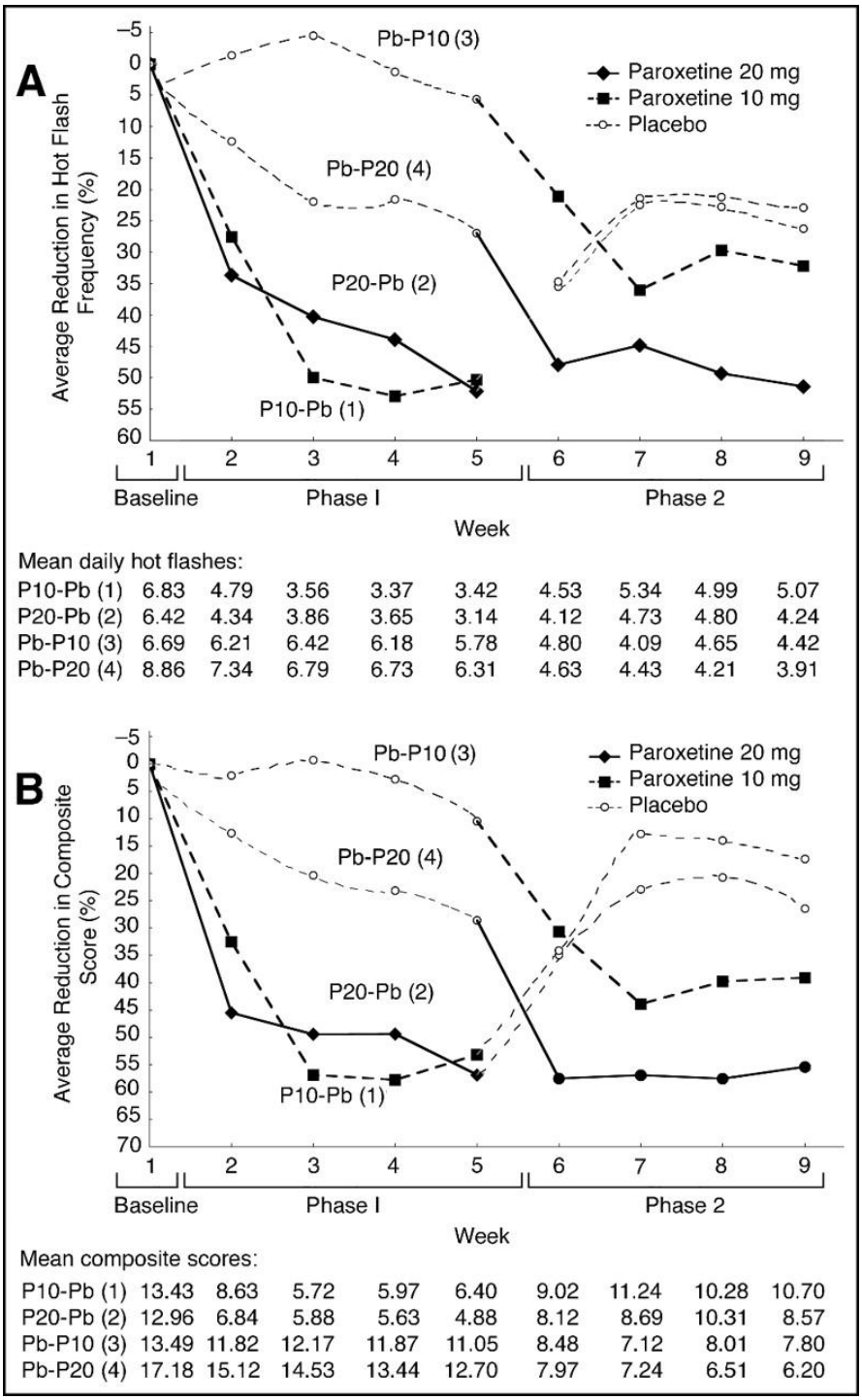
Les participantes tenaient un carnet de bord quotidien. Le traitement par paroxétine 10 mg a réduit la fréquence et le score composite des bouffées de chaleur (respectivement 40,6% et 45,6% comparé au 13,7% et 13,7% du groupe placebo (p = 0,0006 et p = 0,0008 respectifs)). Le traitement par paroxétine 20 mg a également réduit la fréquence et le score composite des bouffées de chaleur (respectivement 51,7% et 56,1% comparé au 26,6% et 28,8% du groupe placebo (p = 0,002 et p = 0,004 respectifs)) (Figure 19).

En conclusion, dans cet essai clinique prospectif randomisé, il a été démontré que la paroxétine était efficace dans le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes présentant ou non des antécédents de cancers du sein. L'efficacité semble d'ailleurs être la même quelle que soit la dose de paroxétine (10 ou 20 mg). Toutefois, 17% des femmes ont arrêté de prendre la paroxétine 20 mg par jour *versus* 5% la paroxétine 10 mg par jour, du fait de l'apparition d'effets indésirables (vertiges, nausées).

Figure 19 :

(A) pourcentage moyen de réduction des bouffées de chaleur quotidiennes en fonction du traitement

(B) pourcentage moyen de réduction du score composite en fonction du traitement [88]



Sertraline :

Kimmick *et al*. en 2006 **[53]**, dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo avec cross over, ont inclus 62 femmes ayant eu un cancer du sein, traitées par tamoxifène adjuvant et présentant des bouffées de chaleur. Les patientes ont reçu pendant 6 semaines de la sertraline 50 mg par jour *versus* placebo suivies de 6 semaines de placebo ou 6 semaines de placebo suivies par 6 semaines de sertraline 50 mg par jour. Les patientes devaient tenir un carnet de bord quotidien évaluant la fréquence et la sévérité de leurs bouffées de chaleur. A la fin des 6 premières semaines, la fréquence des bouffées de chaleur avait diminué de 50% chez 36% des personnes prenant de la sertraline contre 27% des femmes qui prenaient le placebo. A la fin de l'analyse, la sertraline a été significativement plus efficace que le placebo : les femmes ayant remplacé le placebo par la sertraline présentaient une diminution de la fréquence et du score des bouffées de chaleur, alors que les femmes ayant remplacé la sertraline par le placebo présentaient une augmentation de ces mêmes paramètres. Cependant, cet essai ne permet pas de détecter de différence statistiquement significative entre la sertraline et le placebo sur les bouffées de chaleur de part une trop faible puissance statistique. Par conséquent, la sertraline semble avoir une efficacité limitée dans le traitement des bouffées de chaleur et ne devrait pas être considérée comme un traitement de choix dans cette indication.

Fluoxétine :

Un essai croisé randomisé en double aveugle, mené sur 2 périodes (4 semaines par période) a étudié l'efficacité de **[68]** la fluoxétine à la dose de 20 mg par jour, chez 81 femmes ayant eu un cancer du sein ou jugées comme à haut risque de cancer du sein et présentant au moins 14 bouffées de chaleur par semaine. Ces femmes pouvaient recevoir un traitement par tamoxifène (54% des femmes) ou raloxifène. Avant le croisement, il n'existait pas de différence ni dans la fréquence des bouffées de chaleur (42% pour le groupe fluoxétine versus 31% pour le placebo, p = 0,54), ni dans le score composite (50% pour la fluoxétine *versus* 36% pour le placebo, p = 0,35) entre le groupe fluoxétine et le groupe placebo. Après croisement, 47% des patientes ont déclaré préférer la période de traitement par fluoxétine contre 22% pour le placebo alors que 31% n'avaient pas de préférence. Toutefois, dans cette étude, un quart des patientes (15) ont été perdues de vue. Par contre, aucune différence dans la survenue d'effets indésirables n'a été notée entre les 2 groupes.

Il semblerait donc que la fluoxétine ne soit pas également un traitement optimal des bouffées de chaleur.

Citalopram :

Un essai pilote prospectif **[66]** a tenté de fournir des informations concernant l'efficacité du citalopram dans la réduction des bouffées de chaleur lorsque les patientes n'ont pas été suffisamment soulagées par la venlafaxine. Pour cela, 30 patientes ont été recrutées et ont rempli des questionnaires permettant de quantifier les bouffées de chaleur. Au bout de 4 semaines, le score des bouffées de chaleur été réduit de 53% (par rapport au score de base évalué en début de traitement) et 19 patientes ont choisi de poursuivre le traitement par citalopram. Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle le citalopram permettrait de réduire les bouffées de chaleur insuffisamment contrôlées par venlafaxine.

Venlafaxine :

Une grande étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a été mise en place pour déterminer l'efficacité de la venlafaxine sur les bouffées de chaleur chez des femmes ayant des antécédents de cancer du sein ou considérées comme à haut risque 69% prenaient du tamoxifène **[67]**. Les participantes prenaient soit un placebo (n=56), soit de la venlafaxine 37,5 mg par jour (n=56), 75 mg par jour (n=55) ou 150 mg par jour (n=54) pendant 4 semaines. Les patientes complétaient quotidiennement un questionnaire qui renseignait sur le nombre de bouffées de chaleur et sur un score combinant leur nombre et leur sévérité. Les données de 191 patientes ont été évaluées pendant toute la durée de l'étude (50 placebo, 49 venlafaxine 37,5 mg, 43 venlafaxine 75 mg, 49 venlafaxine 150 mg). Après 4 semaines de traitement, seulement 20% (IC 95% : [10 ;34]) des patientes dans le groupe placebo faisaient état d'une réduction de plus de 50% des bouffées de chaleur par rapport à 45% (IC 95% : [31 ; 60]), 63% (IC 95% : [47 ; 77]) et 55% (IC 95% : [40 ; 69]) ($p < 0,001$) dans les trois groupes traités respectivement par venlafaxine 37,5, 75 et 150 mg par jour (Figure 20). De même, la fréquence des bouffées de chaleur, était réduite dans les groupes traités par venlafaxine par rapport au groupe placebo 30% (IC 95% [22 ; 53]), 46% (IC 95% [36 ; 63]) et 58% (IC 95% [42 ; 67]) *versus* 19% (IC 95% [14 ; 28]) ($p < 0,001$). Les effets sur les bouffées de chaleur étaient donc plus importants aux doses de venlafaxine de 75 et 150 mg par jour, comparé à la dose de 37,5 mg par jour. Cependant, les données n'indiquaient pas clairement si ces différences étaient statistiquement significatives. Les résultats étaient similaires chez les femmes prenant du tamoxifène Toutefois, certains effets indésirables (sécheresses buccales,

diminution de l'appétit, nausées et constipation) ont été rapportés lors du traitement par venlafaxine et 19 femmes ont quitté l'étude. Leur fréquence était d'ailleurs significativement plus élevée dans les groupes venlafaxine 75 mg et 150 mg. Ainsi, la venlafaxine serait un traitement actif sur les bouffées de chaleur mais dont l'efficacité doit être mise en balance avec ses effets secondaires. Cependant, il existe plusieurs limites à cette étude : les données de base concernant le score et la fréquence des bouffées de chaleur avant traitement n'ont pas été recensées et la population de l'étude reste faible.

Figure 20 : Diminution du score des bouffées de chaleur selon la dose de venlafaxine [67]

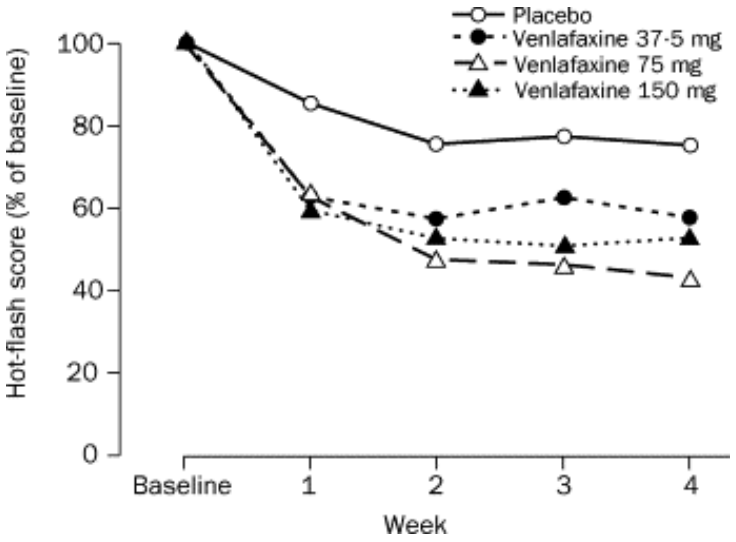


Tableau 8 : Tableau récapitulatif des essais étudiant l'efficacité des médicaments antidépresseurs sur la réduction des bouffées de chaleur.

Source	Nombre de participantes	Echantillon	Molécule	Durée de l'étude	Résultats	Effets indésirables
STEARNS *et al.* 2005 [88]	151	> 14 BdC/sem > 80% avaient un cancer du sein > 60% prenaient du tamoxifène	Paroxétine 10 et 20 mg Placebo	4 semaines pour chaque phase de l'étude croisée	↘ fréquence (50%-51% *vs* 16%, $p < 0,001$) ↘ score composite (54% pour les 2 doses *vs* 19%, $p < 0,001$) pour la paroxétine *vs* le placebo	26 abandons d'étude dont 14 pour effets le plus souvent des céphalées, des nausées ou une insomnie
KIMMICK *et al.* 2006 [53]	62	> 14 bouffées de chaleur par jour. Cancer du sein localisé traité par tamoxifène. > 89 % ménopausées	Sertraline 50 mg/j Placebo	6 semaines pour chaque phase de l'étude croisée	↘ score BF > 50% (36% *vs* 27%)	Non précisés

Source	Nombre de participantes	Echantillon	Molécule	Durée de l'étude	Résultats	Effets indésirables
LOPRINZI *et al. 2002* [68]	81	> 14 BdC/sem ; toutes avaient eu un cancer du sein ou se percevaient comme à haut risque ; 54 % prenaient du tamoxifène ;	Fluoxétine, 20 mg/j Placebo	4 semaines pour chaque phase de l'étude croisée	Avant la permutation : aucune différence dans la fréquence ou le score composite ; données résumées : ↘ fréquence (1,5 épisodes en moins/jour, p = 0,01) ; ↘ du score composite (24% de réduction en plus, p = 0,02) avec la fluoxétine *vs* le placebo	15 abandons d'étude ; pas de différences de symptômes entre les groupes
LOPRINZI *et al.* 2005 [66]	30		Citalopram	4 semaines	↘ score BF 53%	

Source	Nombre de participantes	Echantillon	Molécule	Durée de l'étude	Résultats	Effets indésirables
LOPRINZI *et al.* 2000 [67]	221	> 14 BdC/sem toutes avaient eu un cancer du sein ou se percevaient comme à haut risque 69 % prenaient du tamoxifène	Venlafaxine LP 37,5mg, 75mg 150mg Placebo	4 semaines	⤷fréquence (30%-58% *vs* 19%, p < 0,001) ; ⤷ du score composite (37 %-61% *vs* 27%, *p* < 0,001) avec toutes les doses *vs* le placebo ; effet plus important avec 75 mg/j et 150 mg/j ; effets similaires chez les femmes sous tamoxifène	30 abandons d'étude ; la sécheresse buccale, la diminution de l'appétit, les nausées et la constipation ont été fréquentes avec les doses les plus fortes

Enfin, une méta-analyse **[78]** d'essais contrôlés contre placebo, randomisés, en double aveugle, apporte des données en faveur de l'efficacité des ISRS et IRSNa pour réduire la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur de la ménopause. En effet, dans ces essais *versus* placebo, la différence moyenne pondérée combinée, au niveau du nombre quotidien de bouffées de chaleur, était de -1,13 (IC 95% : [-1,70 ; -0,57]). Une analyse de sensibilité montrait que, pour les 4 essais dans lesquelles des femmes ayant eu un cancer du sein et prenant un SERM avaient été recrutées, il y avait une diminution significative des bouffées de chaleur (différence moyenne = -1,40 ; IC à 95% : [-1,97 ; -0,82]). En revanche, les 2 essais effectués chez des femmes n'ayant pas de cancer du sein et ne prenant pas de SERM, n'ont pas mis en évidence de réduction significative des bouffées de chaleur (-0,17 ; IC à 95% : [-1,41 ; 1,07]). Les ISRS apparaissent donc comme la classe thérapeutique la plus prometteuse mais aucune donnée ne permet de dire actuellement quelle molécule est la plus efficace.

Cependant ces études comportent de nombreuses limites et biais méthodologiques. Les effets du placebo sont notamment importants et le nombre d'abandons est souvent élevé dans les groupes placebo en raison d'un manque d'effet. Ceci doit être pris en compte lors de la conception des essais et du recrutement des patientes. Les autres limites sont les suivantes :

- petits échantillons de femmes hautement sélectionnées
- durées de suivi variables et relativement courtes
- absence de prise en compte de la variation génétique individuelle du CYP 2D6

L'utilisation de critères de jugement et d'outils d'évaluation différents qui ne sont souvent ni standardisés ni validés ainsi que de critères d'inclusion et d'exclusion peu clairs constituent des problèmes méthodologiques majeurs.

Concernant les effets indésirables, les symptômes sont habituellement indiqués par les patientes elles mêmes au cours de l'essai et sont, par conséquent, limités et n'ont pas un caractère suffisamment systématique pour pouvoir tirer des conclusions. Des méthodes détaillées comprenant un suivi à long terme sont nécessaires pour pouvoir déterminer les effets indésirables.

Les ISRS apparaissent donc comme une classe thérapeutique prometteuse dans le traitement de la dépression et des bouffées de chaleur en oncologie. Même si les données actuelles restent encore restreintes, la fluoxétine semble être une des molécules les plus efficaces dans le traitement de la dépression et la venlafaxine dans le traitement des bouffées de chaleur.

2. Pharmacocinétique

Peu de différences objectives en termes d'efficacité séparent les différents ISRS. Toutefois, les variabilités d'ordre pharmacocinétique peuvent contribuer à un choix rationnel de la molécule. Parmi ces paramètres, la demi-vie d'élimination et les modalités de leur métabolisme, en particulier leur pouvoir inhibiteur enzymatique, présentent des répercussions cliniques. En effet, les isoenzymes du cytochrome P450 jouent un rôle de premier plan dans la biotransformation des ISRS, c'est pourquoi il est important de comprendre le mécanisme d'action de ce système **[86]**.

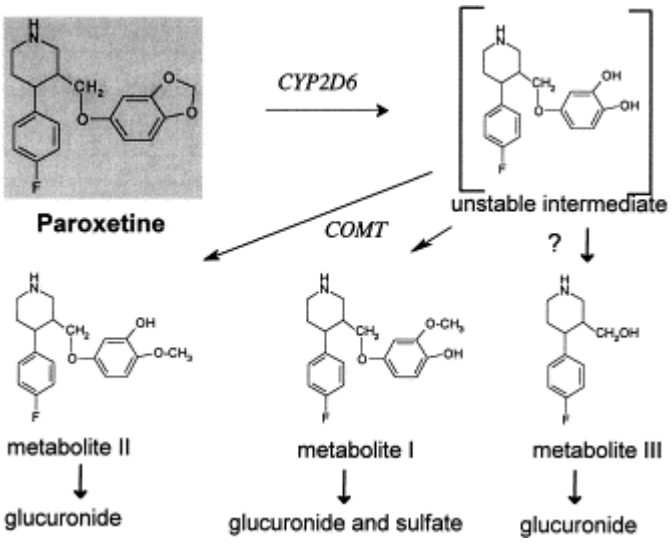
2.1. Les ISRS

2.1.1. *Paroxétine*

La paroxétine est métabolisée par oxydation et méthylation en métabolites inactifs qui sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique ou sulfurique (Figure 21). Le CYP 2D6, dont la saturation est responsable de la cinétique non linéaire de la drogue, et le CYP 3A4 permettent cette métabolisation (Tableau 9).

La paroxétine est un puissant inhibiteur du CYP 2D6, alors qu'elle a un effet minime sur l'activité des autres isoformes (Tableau 9). Toutefois, la paroxétine présente une demi-vie d'élimination rapide (environ 24 heures) et l'inhibition du CYP 2D6 ne perdurera que le temps où la paroxétine est présente à une concentration suffisante, soit pendant 3 à 7 jours **[86]** [**45]**.

Figure 21 : Métabolisme de la paroxétine [45]



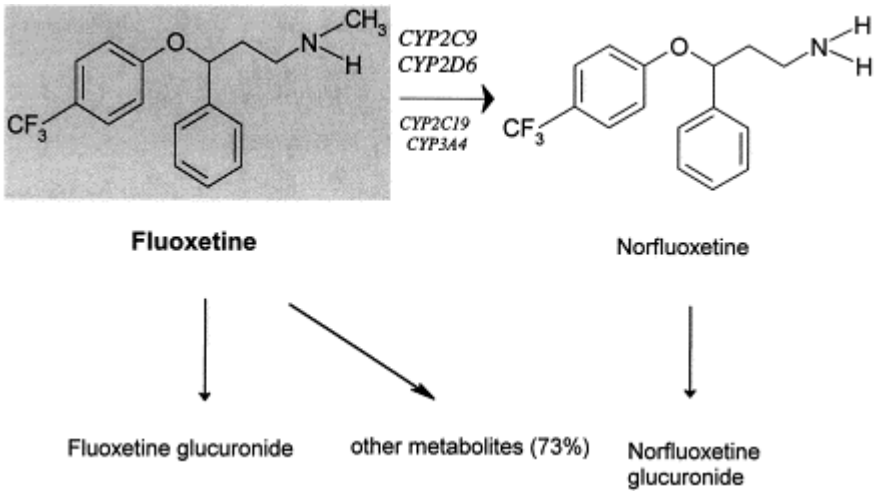
2.1.2. *Fluoxétine*

La fluoxétine est principalement métabolisée par N-déméthylation en norfluoxétine qui représente le métabolite actif. Les données in vivo et in vitro ont indiqué que les isoenzymes responsables de cette étape sont le CYP 2D6, avec des contributions supplémentaires des cytochromes CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4 (Figure 22). La fluoxétine et la norfluoxétine sont des inhibiteurs :

- puissants du CYP 2D6
- modérés du CYP 2C9
- faibles des CYP 2C19 et CYP 3A4 (Tableau 9)

Par conséquent, la fluoxétine a un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes avec d'autres molécules. En outre, la fluoxétine et son métabolite actif ayant une longue demi-vie (respectivement 4 à 6 jours et 7 à 14 jours), l'inhibition du cytochrome peut perdurer durant des semaines après l'arrêt du traitement **[45] [86]**.

Figure 22 : Métabolisme de la fluoxétine [45]

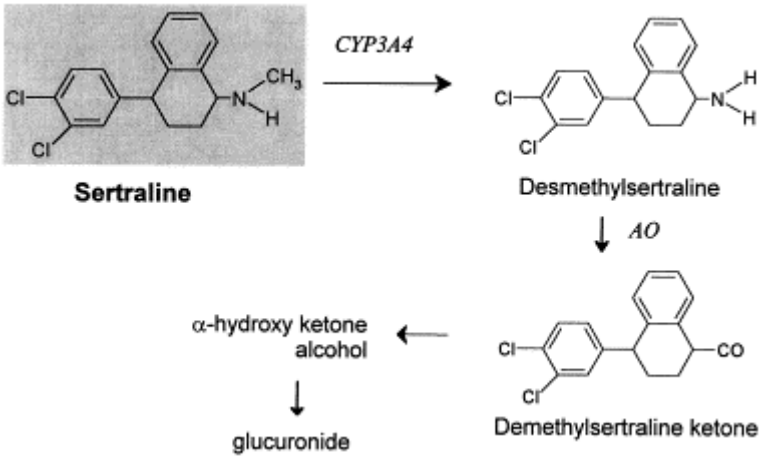


2.1.3. *Sertraline*

La sertraline est un puissant ISRS et présente une forte sélectivité pour la sérotonine **[45]**. La principale voie métabolique de la sertraline est une N-deméthylation en N-desméthylsertraline (Figure 23), métabolite qui présente des propriétés moins inhibitrices de la recapture de la sérotonine que la molécule mère. Les données in vitro indiquent que de nombreuses isoenzymes, dont le CYP 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4, sont impliquées dans cette étape du métabolisme de la sertraline. Cette dernière, est elle-même un inhibiteur léger à modéré du CYP 2D6 et un faible inhibiteur des autres isoenzymes. D'après ces données, on peut

s'attendre à avoir un profil d'interactions plus favorable par rapport aux autres ISRS **[86]**. La sertraline possède demi-vie d'élimination de 26 heures.

Figure 23 : Métabolisme de la sertraline [45]



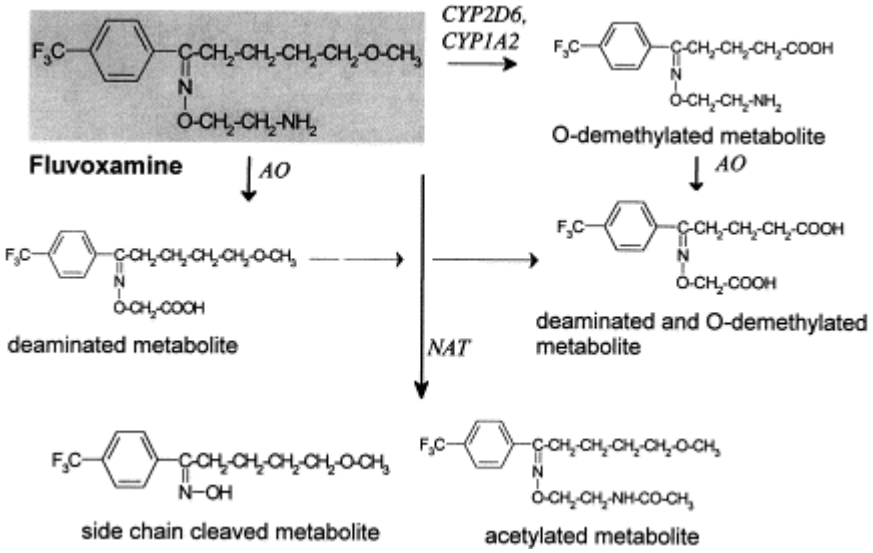
2.1.4. ***Fluvoxamine***

La fluvoxamine subit une métabolisation hépatique complexe, dont les principales voies métaboliques incluent une déméthylation et une désamination oxydatives (Figure 24). Les cytochromes CYP 1A2 et CYP 2D6 semblent être les isoformes responsables de ces réactions. La fluvoxamine est un inhibiteur :

- puissant des CYP 1A2 et CYP 2C19
- modéré des CYP 2C9 et CYP 3A4
- faible du CYP 2D6 (Tableau 9) [86]

Il semble donc que la fluvoxamine ait un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques malgré une demi-vie d'élimination courte (environ 16 heures).

Figure 24 : Métabolisme de la fluvoxamine [45]

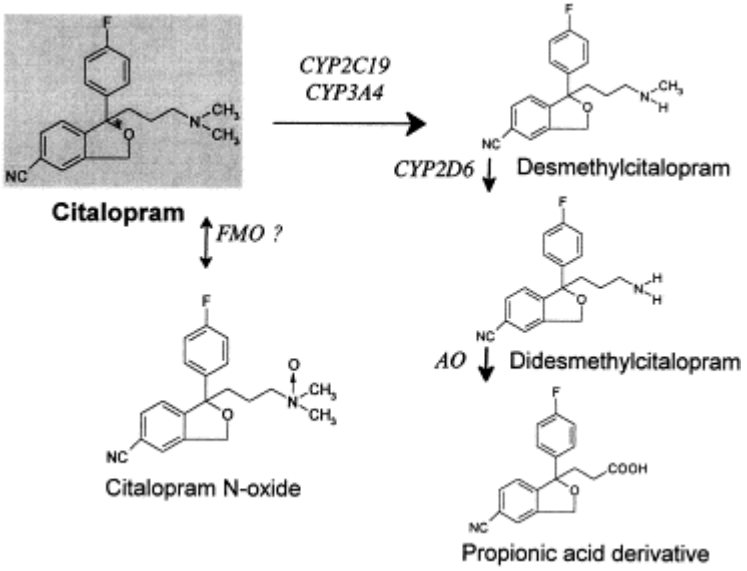


2.1.5. ***Citalopram***

Le citalopram est un mélange racémique d'un énantiomère S actif avec un énantiomère R inactif. La voie métabolique primaire de cette molécule est une N-demethylation en N-desmethylcitalopram, lui-même démethylé en didesmethylcitalopram. Des études in vitro ont montré que la N-déméthylation du citalopram est médiée par les cytochromes CYP2C19, CYP2D6, et CYP3A4, et la déméthylation du N-desmethylcitalopram est médiée par le CYP2D6 (Figure 25).

Le citalopram est un faible inhibiteur du CYP2D6 et n'a pas ou peu d'effet sur les cytochromes CYP1A2, CYP2C19 ou CYP3A4 (Tableau 9). Il semble donc que le citalopram, comme la sertraline, ait un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques. Ce dernier possède une demi-vie d'élimination longue de 33 heures.

Figure 25 : Métabolisme du citalopram [45]



2.2. Les IRSNa

2.2.1. *Venlafaxine*

La venlafaxine est métabolisée dans le foie en métabolite actif : la déméthylvenlafaxine et en métabolite inactif : la N-déméthylvenlafaxine. Des données suggèrent que le CYP 2D6 est la principale isoenzyme responsable de la O-déméthylation, alors que le CYP 3A4 est probablement impliqué dans la voie de 1a Ndéméthylation (Figure 26).

La venlafaxine est un inhibiteur plus faible du CYP 2D6 que la paroxétine, la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline. De plus, la venlafaxine a peu ou pas d'effet sur l'activité des cytochromes CYP 1A2, CYP 2C9 et CYP 3A4 (Tableau 9). En raison de ses faibles propriétés inhibitrices sur les cytochromes hépatiques, la venlafaxine présente donc peu d'interactions pharmacocinétiques (demi-vie de 11 heures).

Figure 26 : Structure chimique de la venlafaxine Anonyme

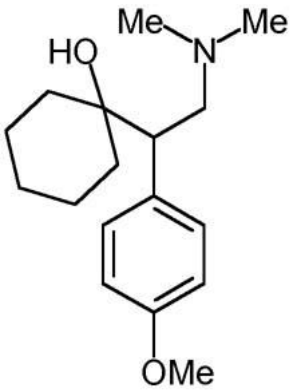


Tableau 9 : Tableau récapitulatif du métabolisme des ISRS et IRSNa avec leurs potentiels inhibiteurs respectifs.

Antidépresseurs	Cytochromes impliqués dans le métabolisme	Cytochromes inhibés	Demi-vie d'élimination
Paroxétine (Deroxat®)	CYP 2D6 et CYP 3A4	**CYP 2D6 fort** CYP 1A2 faible CYP 2C9 faible CYP 2C19 faible CYP 3A4 faible	24 heures
Fluoxétine (Prozac®)	CYP 2D6 CYP 2C9 CYP 2C19 et CYP 3A4	**CYP 2D6 fort** CYP 2C9 modéré CYP 2C19 faible à modéré CYP 3A4 faible à modéré CYP 1A2 faible	4 à 6 jours
Sertraline (Zoloft®)	CYP 2D6 CYP 2C9 CYP 2C19 et CYP 3A4	**CYP 2D6 faible à modéré** CYP 1A2 faible CYP 2C9 faible CYP 2C19 faible CYP 3A4 faible	24 heures
Fluvoxamine (Floxyfral®)	CYP 1A2 et CYP 2D6	CYP 1A2 fort CYP 2C19 fort CYP 2C9 modéré CYP 3A4 modéré **CYP 2D6 faible**	16 heures
Citalopram (Seropram®)	CYP 2C19 CYP 2D6 et CYP 3A4	**CYP 2D6 faible**	33 heures
Venlafaxine (Effexor®)	CYP 2D6 et CYP 3A4	**CYP 2D6 faible**	11 heures

Le métabolisme des ISRS et IRSNa fait intervenir le CYP2D6 dont le polymorphisme peut être à l'origine de graves effets secondaires chez les patients ayant une activité enzymatique déficiente.

3. Interaction pharmacocinétique entre les ISRS et le tamoxifène

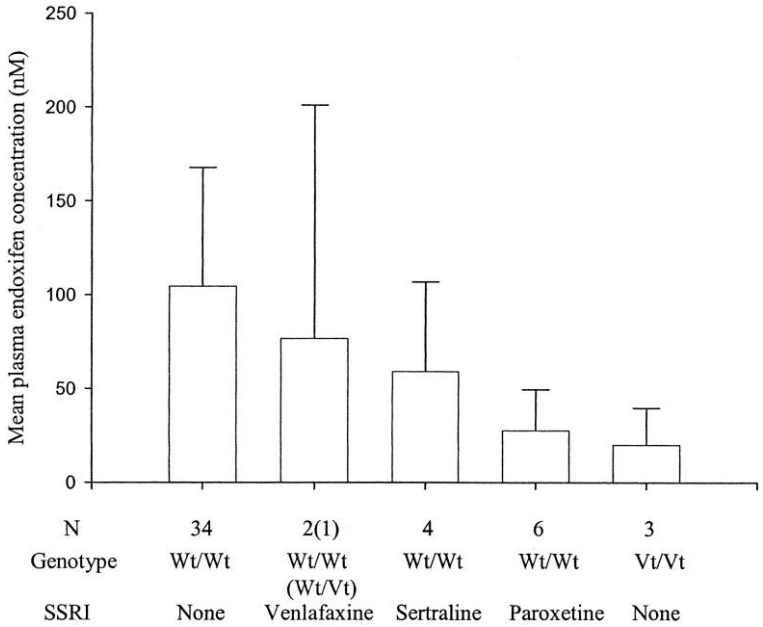
Parce que la plupart des ISRS ou IRSNa sont métabolisés par le CYP 2D6 et sont, pour certains, de puissants inhibiteurs de ce cytochrome, l'hypothèse que les ISRS et les IRSNa pourraient modifier le métabolisme du tamoxifène en inhibant sa conversion en métabolite actif a été émise. Plusieurs études avec des résultats contradictoires ont tenté d'étayer cette hypothèse.

3.1. Impacts biologiques de l'interaction médicamenteuse

3.1.1. *Etudes positives*

L'essai clinique de Jin *et al*., **[50]** a examiné l'influence d'interactions médicamenteuses sur les concentrations plasmatiques de tamoxifène et de ses métabolites actifs. Ainsi, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP 2D6, dont les ISRS, a été associée à une diminution de la concentration plasmatique moyenne d'endoxifène, et ce d'autant plus que la puissance de l'inhibiteur est forte. Chez les femmes homozygotes pour l'allèle sauvage (wt/wt), l'utilisation des inhibiteurs du CYP 2D6 a été associée à une réduction moyenne de 58% de la concentration plasmatique d'endoxifène par rapport aux femmes ne prenant pas d'ISRS (38.6 nM *versus* 91.4 nM, différence = –52.8 nM, IC 95% : [–86.1 ; –19.5 nM], $p=0,0025$). Les concentrations plasmatiques d'endoxifène ont été légèrement réduites chez les femmes prenant de la venlafaxine, considéré comme faible inhibiteur du CYP 2D6, tandis que les concentrations plasmatiques d'endoxifène étaient considérablement réduites chez les sujets ayant pris de la paroxétine (Figure 27). Les inhibiteurs du CYP 2D6 inhibiteurs semblent donc responsables d'une altération de l'activité du tamoxifène.

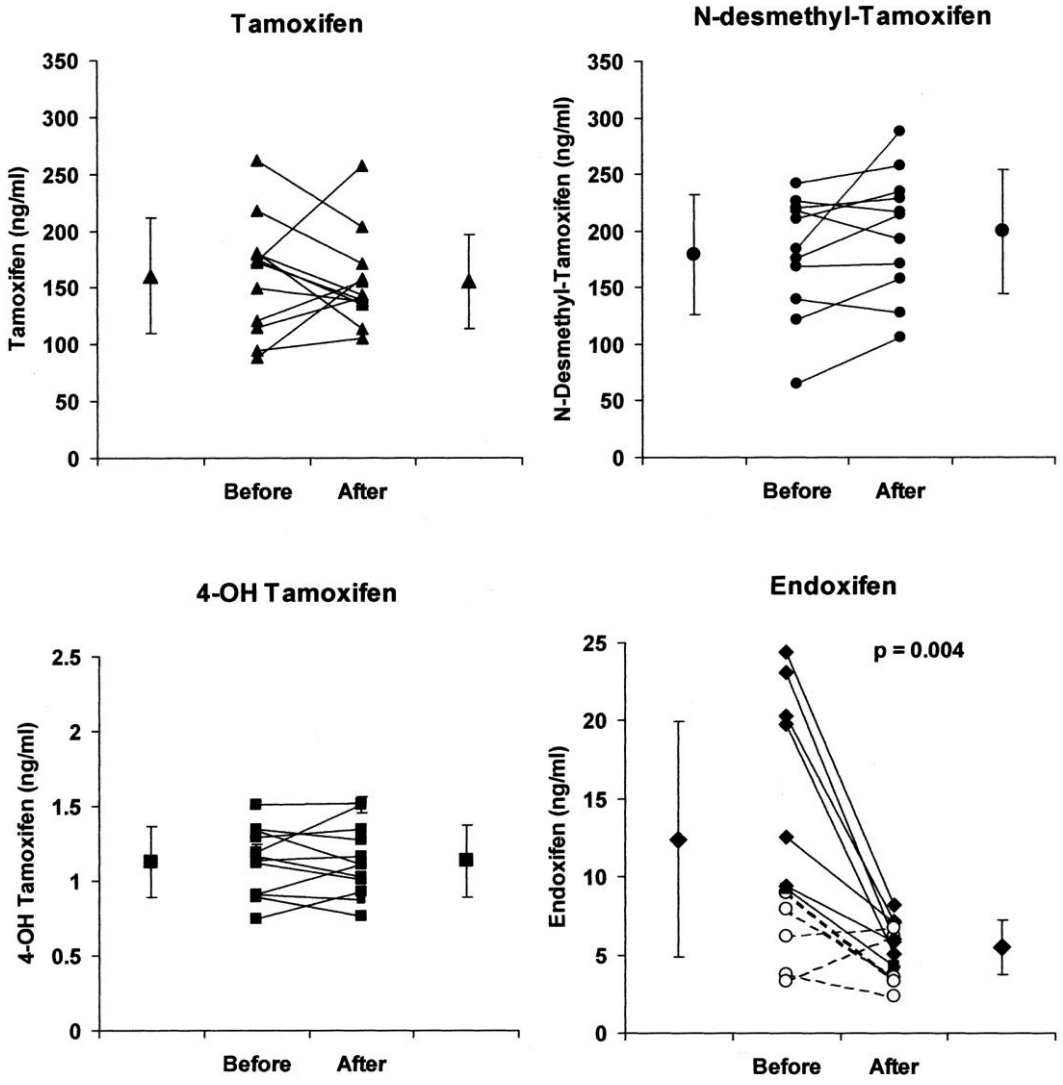
Figure 27: Association entre les concentrations moyennes d'endoxifène et l'utilisation d'ISRS [50].



Un autre essai clinique prospectif **[87]** a testé les effets de l'administration concomitante du tamoxifène et de la paroxétine considéré comme puissant inhibiteur du CYP 2D6. Les concentrations en tamoxifène et en métabolites actifs ont été comparées chez 12 femmes avant la prise de paroxétine, puis 4 semaines après la prise de paroxétine. Avant l'instauration du traitement par paroxétine, les concentrations plasmatiques d'endoxifène étaient plus faibles chez les femmes porteuses d'un allèle mutant du CYP 2D6 (*4, *6 ou *8) que chez celles présentant un génotype sauvage. Après 4 semaines de paroxétine, les concentrations plasmatiques d'endoxifène (12,4 ng/ml) ont significativement diminué après l'administration concomitante de paroxétine (5,5 ng/ml) chez l'ensemble des patientes (différence = 6,9 ng/mL, IC 95% : [2,7 ; 11,2 ng/ml], p = 0,004) (Figure 28). Chez 7 femmes ayant un génotype de type sauvage pour le CYP 2D6, le taux plasmatique d'endoxifène a diminué en moyenne de 64% (IC 95% : [39% ; 89%]) et seulement de 24% (IC 95% : [23% ; 71%]) chez 5 femmes porteuses d'un allèle mutant (p = 0,03). La paroxétine a donc conduit à une réduction plus prononcée des taux plasmatiques d'endoxifène chez les femmes ayant un génotype de type sauvage que chez les femmes porteuses d'un génotype variant. Par conséquent, l'administration concomitante du tamoxifène et de la paroxétine pourrait diminuer l'efficacité du tamoxifène via une diminution des taux plasmatiques de son métabolite actif. Ainsi, les auteurs ont conclu que les facteurs pharmacologiques (par exemple, la paroxétine) et génétiques (par exemple, les variations du génotype du CYP 2D6) peuvent influencer les

résultats thérapeutiques du traitement par le tamoxifène ce qui est en accord avec les études portant sur le polymorphisme du CYP 2D6. Cependant, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Figure 28 : Les concentrations plasmatiques moyennes du tamoxifène et ses métabolites chez 12 femmes recevant 20mg/j de tamoxifène, avant puis 4 semaines après la prise de paroxétine [87]



Borges *et al.* **[20]** ont mené une étude prospective chez 158 patientes atteintes de cancer du sein et traitées par tamoxifène afin d'évaluer l'effet combiné de 33 allèles différents du CYP 2D6 sur les concentrations plasmatiques du tamoxifène et de ses métabolites. Les génotypes étaient identifiés selon le taux plasmatique du rapport endoxifène/N-deméthyltamoxifène : un faible rapport correspondait à des patientes sans allèle fonctionnel (métaboliseur lent), un rapport intermédiaire se rattachait à des patientes avec un allèle fonctionnel (métaboliseur

intermédiaire) et un fort rapport à des patientes ayant au moins 2 allèles fonctionnels (métaboliseur rapide). Les concentrations plasmatiques moyennes d'endoxifène étaient significativement plus basses chez les métaboliseurs rapides qui prenaient des inhibiteurs du CYP 2D6 comparé à ceux qui n'en prenaient pas (23,5 +/- 9,5 nmol/L *versus* 84,1 +/- 39,4 nmol/L, $p < 0,001$). La prise d'inhibiteurs puissants du CYP 2D6 réduit de deux tiers les concentrations circulantes d'endoxifène comparativement aux témoins et ce, à un niveau de concentrations du même ordre que celui de sujets déficients homozygotes. Il pourrrait donc y avoir un impact sur la réponse clinique au tamoxifène.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des études positives étudiant l'impact biologique de l'interaction tamoxifène/ISRS

Auteur	Type d'étude	Prise en compte des inhibiteurs du CYP2D6	Haplotype	Nombre de participantes	Résultats
JIN *et al.* 2005 [50]	Prospective	Oui	CYP 2D6 : Sauvage homozygote *versus* variant homozygote ou heterozygote	80	Concentrations plasmatiques d'endoxifène, statistiquement inférieures chez les sujets avec un génotype variant homozygote (20,0 nM, IC 95% : [11,1 ; 28,9 nM]) ou un génotype hétérozygote (43,1 nM, IC 95 % : [33,3 ; 52,9 nM]) comparé aux sujets ayant un génotype de type sauvage homozygote (78,0 nM, IC 95 % = [65,9 ; 90,1 nM]) (les deux p = 0,003)
STEARNS *et al.* 2003 [87]	Prospective	Oui	CYP2D6 : génotype sauvage *versus* allèles *4, *6 ou *8	12	Réduction ds concentrations plasmatiques d'endoxifène : 64% (IC 95% : [39% ; 89%]) *versus* 24% (IC 95% : [23% ; 71%]) (p= 0,03)
BORGES *et al.* 2006 [20]	Prospective	Oui	CYP 2D6 : patientes sans allèle fonctionnel patientes avec un allèle fonctionnel patientes ayant au moins 2 allèles fonctionnels	158	Concentrations plasmatiques moyennes d'endoxifène significativement plus basses chez les métaboliseurs rapides qui prenaient des inhibiteurs du CYP 2D6 comparé à ceux qui n'en prenaient pas (23,5 +/- 9,5 nmol/L *versus* 84,1 +/- 39,4 nmol/L, p <0,001)

3.1.2. *Etude négative*

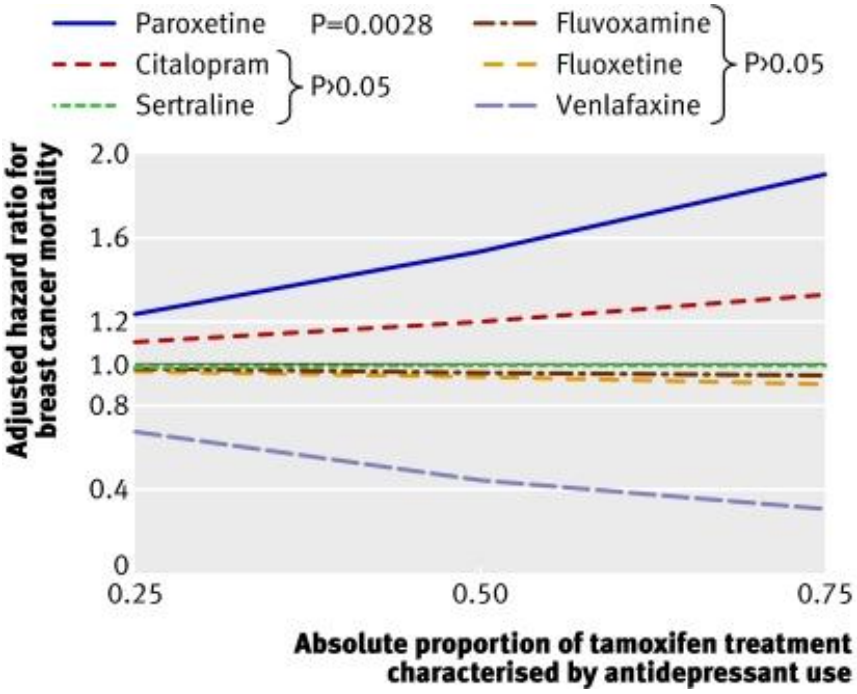
Une petite étude cas témoin **[61]** a été réalisée pour étudier la conséquence de l'inhibition chronique du CYP 2D6 sur l'activité anti-tumorale du tamoxifène (mesuré par la production du 4-hydroxytamoxifène). 28 patientes sans récidive du cancer du sein (groupe contrôle) ont été comparées à un nombre égal de patientes en situation de récidive (cas). Un appariement sur le stade du cancer et l'année de diagnostic a été effectué, permettant d'obtenir une distribution identique dans le groupe cas et dans le groupe contrôle. L'exposition aux inhibiteurs du CYP 2D6 (paroxétine, fluoxétine et sertraline) n'a pas été différente dans les deux groupes de femmes.

3.2. **Impacts cliniques de l'interaction médicamenteuse**

3.2.1. *Etudes positives*

Enfin, une étude de cohorte rétrospective **[52]** a été mise en œuvre pour déterminer si certains ISRS pouvaient réduire l'efficacité du tamoxifène. L'analyse a été limitée à 2430 femmes post-ménopausées âgées de 66 ans ou plus (mais 374 sont décédées au cours de l'étude) et traitées concomitamment par tamoxifène et par ISRS (ou apparenté). Le suivi moyen était de 2,4 ans. La mesure du risque de cancer a été évaluée en fonction du temps de co-prescription tamoxifène/ISRS. La paroxétine était l'antidépresseur le plus fréquemment prescrit (25,9%) suivi par la sertraline (22,3%), le citalopram (19,2%), la venlafaxine (15%), la fluoxétine (10,4%) et la fluvoxamine (7,2%). A noter que 30,2% des femmes de l'étude ont reçu un autre ISRS. Il a été constaté un risque accru de décès par cancer du sein chez les femmes ayant reçu de la paroxétine en association au tamoxifène. Selon que la durée du traitement par paroxétine recouvre 25%, 50% ou 75% de celle du tamoxifène, le risque de mortalité par cancer du sein, chez 630 patientes, augmente de 24%, 54% et 91%, respectivement. Cette constatation n'a en revanche pas été retrouvée avec les autres ISRS (Figure 29). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la paroxétine est un inhibiteur puissant et irréversible du CYP 2D6. Les résultats d'une telle étude d'observation doivent toutefois être interprétés avec prudence vu la possibilité de facteurs confondants. Cette relation entre la durée de recouvrement des traitements et l'efficacité n'est pas retrouvée chez les 253 patientes traitées par fluoxétine. Toutefois, c'est dans ce sous-groupe que la mortalité est la plus élevée ceci pourrait être lié au faible nombre de femmes traitées par la fluoxétine.

Figure 29 : Risque de mortalité par cancer du sein en fonction du type d'ISRS [52]



3.2.2. *Etudes négatives*

Une étude danoise **[1]** à grande échelle a porté sur l'association entre l'utilisation concomitante du tamoxifène avec des médicaments inhibant le CYP 2D6 et la récidive du cancer du sein chez les femmes diagnostiquées à un stade précoce. En utilisant un registre de cancer, 366 femmes présentant une récidive locale ou éloignée du cancer du sein ont été identifiées (cas) et comparées à 366 femmes présentant des antécédents de cancer du sein (groupe contrôle). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP 2D6 a été vérifiée grâce à une base de données de prescriptions nationale incluant toutes les pharmacies danoises. L'odds ratio (OR) des récidives du cancer du sein et les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés pour chaque médicament. L'ensemble des résultats fournissent la preuve d'une association statistiquement nulle (OR = 1,0, IC 95% : [0,8 ; 1,3]) entre la co-prescription d'inhibiteurs du CYP 2D6, dont les ISRS (Tableau 11), et la récidive du cancer du sein chez les femmes traitées par tamoxifène.

Tableau 11 : Associations observées entre l'utilisation concomitante d'ISRS avec le tamoxifène et la récidive du cancer du sein chez les femmes danoises [1]

Anti-dépresseurs	Cas exposés/Témoins non exposées	Récidive, OR* (95% CI)
Fluoxétine	5/7	0,6 (0,2-2,2)
Sertraline	13/15	0,7 (0,3-1,7)
Citalopram	33/33	0,9 (0,5-1,6)
Escitalopram	5/4	1,1 (0,3-4,7)
Venlafaxine	11/5	2,3 (0,7-7,2)
Paroxétine	6/4	2,4 (0,6-9,5)

Ces résultats ont été confirmés par une étude de cohorte rétrospective incluant 1306 femmes **[23]** qui a évalué le risque de récidive du cancer du sein en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs. Plusieurs situations ont été analysées :

- utilisation de tous types d'antidépresseurs
- utilisation d'ISRS seulement
- toute utilisation d'ISRS (ISRS seul ou en association avec d'autres antidépresseurs)
- utilisation d'antidépresseurs tricycliques seulement
- toute utilisation d'antidépresseurs tricycliques (utilisation d'antidépresseurs seuls ou en association avec d'autres antidépresseurs
- utilisation d'antidépresseurs divers seulement
- toute utilisation d'antidépresseurs divers

Les femmes n'ayant pas pris d'antidépresseurs ont servi de groupe de référence et les cas de récidive ont été examinés séparément chez les patientes traitées par tamoxifène et chez les patientes non traitées par tamoxifène. L'antidépresseur le plus utilisé était la paroxétine (10,3%) suivie de l'amitriptyline (6,8%) puis de la fluoxétine (6,4%). Fait intéressant : l'utilisation des antidépresseurs a augmenté au cours des années de l'étude et le type d'antidépresseur utilisé a changé. Ainsi, parmi les femmes diagnostiquées en 1990, 5% utilisaient des ISRS contre 26% en 1999. Dans l'ensemble, l'utilisation d'antidépresseurs n'a pas été associée à un risque de récidive plus élevé au cours des 5 premières années après le diagnostic. Le taux de récidive chez les non utilisatrices d'antidépresseurs était de 19,8 pour mille personnes années (IC 95% : [15,9 ; 24,7]) comparativement à 18,1 pour mille personnes années chez les utilisatrices d'antidépresseurs tout type confondu (IC 95% : [12,2 ; 27]).

Dans une étude cas-témoins, il a été étudié l'utilisation plus spécifiquement du citalopram chez 184 patientes présentant une récidive de cancer du sein (groupe cas) comparé à 184

femmes sans récidive (groupe témoin) **[58]**. Les cas et les témoins étaient issus d'une population féminine résidant au nord du Danemark avec des cancers du sein de stades I-III, hormono-dépendants et ayant pris du tamoxifène pendant 1, 2, ou, le plus souvent, 5 ans. 17 cas (9%) et 21 témoins (11%) ont reçu au moins une prescription avec du citalopram, tout en prenant du tamoxifène (OR = 0,85, IC 95% : [0,42 ; 1,7]). Aucune réduction de l'efficacité du tamoxifène chez les utilisatrices régulières du citalopram n'a pu être observée (30% de chevauchement avec l'utilisation du tamoxifène). Ces résultats suggèrent que l'utilisation concomitante du citalopram ne réduit pas l'action préventive du tamoxifène contre les récidives de cancer. Ces résultats ont été confirmés par une seconde étude ayant renforcé cette hypothèse **[57]**. De plus, d'après cette même étude, l'utilisation d'autres ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline) ne semble également pas liée à une augmentation du risque de récidive du cancer du sein. Cependant, le nombre d'ordonnances pour ces autres ISRS était trop faible pour affirmer avec certitude ces données. Toutefois, si on prend en considération le fait que le citalopram est un inhibiteur modeste du CYP 2D6, ces résultats ne semblent pas totalement contradictoires avec l'hypothèse d'une baisse d'activité du CYP 2D6 associée à une augmentation du risque de récidive du cancer du sein. Il semble donc nécessaire d'étudier indépendamment chaque ISRS.

Enfin une étude hollandaise récente **[30]** a croisé les informations d'une importante base de données pharmaceutique (PHARMO), d'une base de données d'anatomopathologie, et du registre médical hollandais, afin de relier l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP 2D6 et du tamoxifène avec le risque de rechute du cancer du sein. 1990 patientes ayant eu un cancer du sein et ayant pris du tamoxifène pendant au moins 120 jours entre 1994 et 2006 ont été sélectionnées. Parmi ces patientes, 215 (10,8%) ont également pris un inhibiteur de CYP 2D6 dont 150 de manière concomitante pendant plus de 60 jours. Cette étude d'observation n'a pas montré d'association entre l'utilisation d'inhibiteurs du CYP 2D6 et la rechute du cancer du sein chez les patientes traitées par tamoxifène. Toutefois, les auteurs ont également mis en évidence que les patientes ne prenant pas correctement leur tamoxifène rechutaient plus que les autres.

Ces études présentent toutefois plusieurs limites ayant pu nuire à la capacité de détecter des différences statistiquement significatives :

- puissance statistique insuffisante

- études cas-témoins. Dans le contexte d'interactions médicamenteuses, les études cas-témoins sont mieux adaptées à l'étude des risques à court terme résultants de l'interaction plutôt qu'à long terme
- évaluation concomitante de tous les ISRS, pour la majorité d'entre elles, alors que le potentiel d'inhibition du CYP 2D6 est différent pour chaque molécule.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des études négatives portant sur l'impact clinique de l'interaction tamoxifène/ISRS

Etude	Molécule étudiée	Type d'etude	Nombre de participantes	Résultats
AHERN *et al.* 2009 [1]	Fluoxétine Sertaline Citalopram Escitalopram Venlafaxine Paroxétine	Etude cas témoin	366 femmes avec récidive (cas) *versus* 366 femmes avec antécédents de cancer du sein (contrôle)	association statistiquement nulle (OR=1,0 ; IC 95 % : [0,8 ; 1,3])
CHUBAK *et al.* 2008 [23]	Paroxétine (10,3%) Amitriptyline (6,8%) Fluoxétine (6,4%)	étude de cohorte rétrospective	Utilisatrices d'antidépresseurs *versus* Non utilisatrices d'antidépresseurs	Pas d'augmentation du risque de récidive (IC 95% : [15,9 ; 24,7]) *versus* (IC 95% : [12,2 ; 27]).
LASH *et al.* 2008 [58]	Citalopram	Etude cas témoin	184 femmes avec récidive (cas) *versus* 184 femmes sans récidive (témoin)	Pas de réduction de l'efficacité du tamoxifène (OR=0,85, IC 95% : [0,42 ; 1,7])
LASH *et al.* 2010 [57]	Citalopram Escitalopram	Etude cas témoin	37 récidives (cas) Versus 35 témoins	Pas d'association entre risque de récidive et prescription de citalopram (OR = 1,1, IC 95% = [0,7 ; 1,7])
DEZENTJE *et al.* 2009 [30]	Paroxétine, Fluoxétine, Sertraline	Etude d'observation	1990 patientes avec cancer du sein dont 215 (10,8%) prenant inhibiteurs du CYP2D6	Pas d'association entre l'utilisation d'inhibiteurs du CYP2D6 et la rechute du cancer du sein

Chez des patientes ayant une hormonothérapie adjuvante, une prise au long cours de tamoxifène fera proscrire l'utilisation de certains ISRS et notamment les inhibiteurs puissants du CYP 2D6, comme le sont la fluoxétine et la paroxétine **[43]**. Seuls les antidépresseurs n'ayant pas (citalopram, escitalopram et fluvoxamine) ou peu (sertraline) d'interaction sur le CYP 2D6 sont actuellement autorisés en association avec le tamoxifène. Les notices actuelles des spécialités à base de tamoxifène ne mentionnent pas la possibilité d'interactions avec les inhibiteurs du CYP 2D6. Toutefois, ces données préliminaires ont conduit le groupe Interactions Médicamenteuses de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) à déconseiller l'association du tamoxifène avec la fluoxétine ou la paroxétine. L'Afssaps a fait état de cette interaction sur son site lors de l'actualisation du Thesaurus de juin 2008. De plus, ces données sont actuellement évaluées au niveau européen, au sein de l'agence européenne des médicaments, l'EMEA (*european medicines agency*). L'évaluation des données va déboucher prochainement sur une modification de l'AMM du tamoxifène.

CONCLUSION

Thèse soutenue par : Judith COTTIN

Titre : **Interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et le tamoxifène : où en est-on ?**

La probabilité de rechute à quinze ans après cinq ans de traitement par tamoxifène est d'un tiers chez les patientes ayant un cancer du sein hormono-dépendant, alors qu'un meilleur pronostic médical pourrait être attendu. L'hypothèse selon laquelle le cytochrome P450 2D6 métabolise le tamoxifène en forme active (endoxifène) et que ce métabolisme peut être inhibé chez des patientes porteuses d'allèles variants ou prenant des médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 2D6, suscite donc actuellement un réel engouement.

Plusieurs études rétrospectives ont exploré la relation pouvant exister entre le génotype du cytochrome P450 2D6 et l'efficacité du tamoxifène. Certaines d'entre elles confirment l'hypothèse selon laquelle les patientes présentant une altération de l'activité métabolique du cytochrome P450 2D6 ont des concentrations plasmatiques en endoxifène réduites et seraient donc exposées à un taux de récidive plus élevé de cancer du sein. De plus, chez ces patientes, une majoration de la toxicité du tamoxifène via l'apparition des bouffées de chaleur indique également une diminution de l'activité bénéfique de l'anti-œstrogène. Néanmoins, ces résultats sont controversés par trois études ne montrant pas de lien entre le génotype du cytochrome P450 2D6 et l'efficacité du tamoxifène.

Suite à ces résultats, d'autres hypothèses ont été explorées et notamment la piste d'une éventuelle interaction entre le tamoxifène et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. En effet, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, largement prescrits dans le cancer du sein pour traiter la dépression et les bouffées de chaleur, sont des inhibiteurs plus ou moins puissants du cytochrome P450 2D6. Bien que certaines études ne soient pas très concluantes et ne retrouvent pas d'interaction spécifique, d'autres ont montré une réelle diminution de l'efficacité du tamoxifène, notamment lors de la prescription concomitante de paroxétine. Il convient donc de rester très vigilant lors de la prescription d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine en tenant compte de leur profil pharmacocinétique. Une prise au long cours de

BIBLIOGRAPHIE

Articles de revue:

[1]. **AHERN T.P., PEDERSEN L., CRONIN-FENTON D.P., SORENSON H.T., LASH T.L.** No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-Inhibiting Medications.
Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, **18** : 2562-2564.

[2]. **ALLEN N.E., BERAL V., CASABONNE D. *et al*.** Moderate alcohol intake and cancer incidence in women.
J Natl Cancer Inst. 2009, **101** : 296-305.

[3]. **ALLORGE D., LORIOT M.A.** La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments.
Ann Biol Clin. 2004, **62** : 499-511.

[4]. **Anonyme.** Cancer du sein, en bref.
Rev Prescrire. 2010, **317** : 208-211.

[5]. **Anonyme.** Chirurgie en prévention des cancers du sein. Chez les femmes à risque familial ayant une mutation délétère d'un gène BRCA.
Rev Prescrire. 2007, **289** : 840-843.

[6]. **Anonyme.** Les cancers du sein chez la femme. Une évolution naturelle et un pronostic très variables d'une femme à l'autre.
Rev Prescrire. 2003, **243** : 680-687.

[7]. **Anonyme.** Les effets indésirables des mammographies de dépistage des cancers du sein.
Rev Prescrire. 2006, **271** : 669-675.

[8]. **Anonyme.** Torémifène et cancer du sein. Pas d'avantage démontré sur le tamoxifène.
Rev Prescrire. 2000, **211** : 730-732.

[9]. **BAAN R., STRAIF K., GROSSE Y. *et al*.** Carcinogenicity of alcoholic beverages.
Lancet Oncol. 2007, **8** : 292-293.

[10]. **BABER R., HICKEY M., KWIK M.** Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations.
Drug Saf. 2005, **28** : 1085-1100.

[11]. **BARTON D., LOPRINZI C.L., QUELLA S.K., SLOAN J.A., VEEDER M.H., EGNER J.R. *et al.*** Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors.
J Clin Oncol. 1998, **16** : 495-500.

[12]. **BAUM M., BUDZAR A.U., CUZICK J. *et al.*** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial.
Lancet. 2002, **359** : 2131-3139.

[13]. **BAUM M., BUDZAR A.U., CUZICK J., *et al.*** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses.
Cancer. 2003, **98** : 1802-1810.

[14]. **BERAL V.** Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.
Lancet. 2003, **362** : 419-427.

[15]. **BIJL M.J., VAN SCHAJK R.H., LAMMERS L.A. *et al.*** The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users.
Breast Cancer Res Treat. 2009, **118** : 25-30.

[16]. **BOCCARDO F., RUBAGOTTI A., PUNTONI M., GUGLIELMINI P., AMOROSO D., FINI A. *et al.*** Switching to anastrozole *versus* continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian tamoxifen anastrozole trial.
J Clin Oncol. 2005, **23** : 5138-5147.

[17]. **BONNETERRE J., BUZDAR A., NABHOLTZ J.M. *et al.*** Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma.
Cancer. 2001, **92** : 2247-2258.

[18]. **BORDELEAU L**., **PRITCHARD K**., **GOODWIN P**., **LOPRINZI C**. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review.
Clin Ther. 2007, **29** : 230-241.

[19]. **BORDET R.** Une pharmacologie des antidépresseurs à revisiter : l'exemple du escitalopram
L'Encéphale. 2008, **34**, Suppl. III : 105-110.

[20]. **BORGES S., DESTA Z., LI L. *et al*.** Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment.
Clin Pharmacol Ther. 2006, **80** : 61-74.

[21]. **BRAUCH H**., **MURDTER T.E**., **EICHELBAUM M**., **SCHWAB M**. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy.
Clin Chem. 2009, **55** : 1770-1782.

[22]. **CHAVEZ-McGREGOR M., ELIAS S.G., ONLAND-MORET N.C. *et al*.** Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005, **14** : 799-804.

[23]. **CHUBAK J., BUIST D.S., BOUDREAU D.M., ROSSING M.A., LUMLEY T., WEISS N.S.** Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis.
Breast Cancer Res Treat. 2008, **112** : 123-132.

[24]. **CLAVEL-CHAPELON F.** Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women.
Cancer Causes Control. 2002, **13** : 831-838.

[25]. **COOMBES R.C., HALL E., GIBSON L.J. *et al*.** A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.
N Engl J Med. 2004, **350** : 1081-1092.

[26]. **DAUFLAT M.M., PENAULT-LLORCA F.** Classification des lésions pré-invasives et des carcinomes *in situ* : doutes, controverses, proposition de nouvelles classifications.
Bull Cancer. 2004, **91** : S205-210.

[27]. **DE CREMOUX P., DIÉRAS V., POUPON M.F. *et al*.** Tamoxifen and aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer in menopausal women: pharmacological and clinical aspects.
Bull Cancer. 2004, **91**: 917-927.

[28]. **DEBOURDEAU P., BACHELOT T., ZAMMIT C., ALETTI M., GALLINEAU C., GLIGOROV J.** Traitement des bouffées de chaleur associées au cancer du sein.
Bull Cancer. 2004, **91** : 339-349.

[29]. **DELOZIER T**. L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ?
Bull Cancer. 2005, **92** : 142-150.

[30]. **DEZENTJE N.J., VAN BLIJDERVEEN N.J., GELDERBLOM H. *et al*.** Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study.
J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2009, **27**, Suppl : CRA509.

[31]**. DEZENTJE V.O., GUCHELAAR H.J., NORTIER J.W.R., VAN DE VELDE C.J.H., GELDERBLOM H.** Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer.
Clin Cancer Res. 2009, **15** : 15-21.

[32]. **DRIDI M., ASTIER A**. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein : aspects pharmacologiques et cliniques.
J Pharm Clin. 2007, **26** : 5-14.

[33]. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** 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.

[34]. **ELEK T., REICH M.** Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie.
Rev Med Interne. 2004, **25** : 217-224.

[35]. **ELIASSEN A.H., COLDITZ G.A., ROSNER B., WILLETT W.C., HANKINSON S.E.** Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer.
JAMA. 2006, **296** : 193-201.

[36]. **FANN J.R., THOMAS-RICH A.M., KATON W.J. *et al*.** Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment.
Gen Hosp Psychiatry. 2008, **2** : 112-126.

[37]. **FISHER B., DIGNAM J., BRYANT J., WOLMARK N.** Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer : updated findings from the national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial.
J Natl Cancer Inst. 2001, **93** : 684-690.

[38]. **FUHR U.** Pharmacogenetic-based clinical scores: a useful, simple tool to predict tamoxifen-based CYP2D6 phenotype?
J Clin Pharmacol. 2010, **50** : 370-372.

[39]. **GAINFORD M.C., SIMMONS C., NGUYEN H., VERMA S., CLEMONS M.** A pratical guide to the management of menopausal symptoms in breast cancer patients.
Support Care Cancer. 2005, **13** : 573-578.

[40]. **GOETZ M.P., KNOX S.K., SUMAN V.J.** ***et al***. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen.
Breast Cancer Res Treat. 2007, **101** : 113-121.

[41]. **GOETZ M.P., RAE J.M. SUMAN V.J.** ***et al.*** Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes.
J Clin Oncol. 2005, **23** : 9312-9318.

[42]. **GONZALEZ-SANTIAGO S., ZARATE R., HABA-RODRIGUEZ J.** CYP2D6*4 polymorphism as blood predictive biomarker of breast cancer relapse in patients receiving adjuvant tamoxifen. [abstract].
J Clin Oncol. ASCO annual meeting proceedings Part I, 2007, **25**, Suppl I : 590.

[43]. **HENRY N.L., STEARNS V., FLOCKHART D.A., HAYES D.F., RIBA M.** Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression
Am J Psychiatry. 2008, **165** : 1251-1255.

[44]. **HICKEY M., SAUNDERS C.M., STUCKEY B.G.** Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach.
Lancet Oncol. 2005, **6** : 687-695.

[45]. **HIEMKE C., HARTER S.** Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors.
Pharmacol Ther. 2000, **85** : 11-28.

[46]. **HOWELL A., CUZICK J., BAUM M.** ***et al***. Results of the ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer.
Lancet. 2005, **365** : 60-62.

[47]. **HOWELL A., ROBERTSON J.F., ABRAM P., LICHINISTER M.R., ELLEDGE R., BAJETTA E.** ***et al.*** Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial.
J Clin Oncol. 2004, **22** : 1605-1613.

[48]. **INGELMAN-SUNDBERG M., SIM S.C., GOMEZ A., RODRIGUEZ-ANTONA C.** Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects.
Pharmacol Ther. 2007, **116** : 496-526.

[49]. **JAKESZ R., JONAT W., GNANT M., MITTLBOECK M., GREIL R., TAUSCH C. *et al.*** Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial.
Lancet. 2005, **366** : 455-462.

[50]. **JIN Y., DESTA Z., STEARNS V. *et al.*** CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment.
J Natl Cancer Inst. 2005, **97** : 30-39.

[51]. **JOHNSON M.D., ZUO H., LEE K.H. *et al.*** Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen.
Breast Cancer Res Treat. 2004, **85** : 151-159.

[52]. **KELLY C.M., JUURLINK D.N., GOMES T., DUONG-HUA M., PRITCAHRD K.I., AUSTIN P.C., PASZAT L.F.** Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study.
BMJ, 2010, **340** : 1-8.

[53]. **KIMMICK G.G., LOVATO J., McQUELLON R., ROBINSON E., MUSS H.B.** Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of Sertraline (Zoloft) for the Treatment of Hot Flashes in Women with Early Stage Breast Cancer Taking Tamoxifen.
Breast J. 2006, **12** : 114-122.

[54]. **KIYOTANI K., MUSHIRODA T., SASA M. *et al.*** Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy.
Cancer Sci. 2008, **99** : 995-999.

[55]. **KLIJN J.G., BLAMEY R.W., BOCCARDO F., TOMINAGA T., DUCHATEAU L., SYLVESTER R.** Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials.
J Clin Oncol. 2001, **19** : 343-353.

[56]. **LANFUMEY L., HAMON M.** Approche neurobiologique de la dépression : nouvelles données.
Thérapie. 2006, **60** : 431-440.

[57]. **LASH T.L., CRONIN-FENTOND., AHERN T.P. *et al*.** Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen.
Acta Oncologica. 2010, **49** : 305-312.

[58]. **LASH T.L., PEDERSEN L., CRONIN-FENTON D. *et al.*** Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram.
Br J Cancer. 2008, **99** : 616-621.

[59]. **LASH T.L., ROSENBERG C.L.** Evidence and practice regarding the role for CYP2D6 inhibition in decisions about tamoxifen therapy.
J Clin Oncol. 2010, **28** : 1273-1275.

[60]. **LEE K.H., WARD B.A., DESTA Z., FLOCKHART D.A., JONES D.R.** Quantification of tamoxifen and three metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: application to a clinical trial.
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2003, **791** : 245-253.

[61]. **LEHMANN D., NELSEN J., RAMANATH V., NEWMAN N., DUGGAN D., SMITH A.** Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isoform inhibition.
J Clin Pharmacol. 2004, **44** : 861-865.

[62]. **LEWIS J.D., CHAGPAR A.B., SHAUGHNESSY E.A., McMASTERS K., EDWARDS M.J.** Excellent outcomes with adjuvant toremifen or tamoxifen in early stage breast cancer.
Cancer. 2010, **116** : 2307-2315.

[63]. **LIM H.S., JU L.H., SEOK L.K., SOOK L.E., JANG I.J., RO J.** Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2007, **25** : 3837-3845.

[64]. **LIM Y.C., DESTA Z., FLOCKHART D.A., SKAAR T.C.** Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen.
Cancer Chemother Pharmacol. 2005, **55** : 471-478.

[65]. **LIM Y.C., LI L., DESTA Z. *et al.*** Endoxifen, a secondary metabolite of tamoxifen, and 4-OH-tamoxifen induce similar changes in global gene expression patterns in MCF-7 breast cancer cells.
J Pharmacol Exp Ther. 2006, **318** : 503-512.

[66]. **LOPRINZI C.L., FLYNN P.J., CARPENTER L.A. *et al.*** Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. [Abstract]
J Palliat Med. 2005, **8** : 924–930.

[67]. **LOPRINZI C.L., KUGLER J.W., SLOAN J.A. *et al.*** Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial.
Lancet. 2000, **356** : 2059-2063.

[68]. **LOPRINZI C.L., SLOAN J.A., PEREZ E.A. *et al.*** Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes.
J clin Oncol. 2002, **20** : 1578-1583.

[69]. **MASSIE M.J.** Prevalence of depression in patients with breast cancer.
J Natl Cancer Inst Monogr. 2004, **32** : 57-71.

[70]. **MATHELIN C., ANNANE K**. Répercussions somatiques et psychologiques des modifications hormonales liées aux traitements adjuvants des cancers du sein de la femme jeune.
Rev Francoph Psycho-Oncologie. 2005, **3** : 151-156.

[71]. **MAURIAC L., PIPPEN J.E., QUARESMA ALBANO J., GERTLER S.Z., OSBORNE C.K.** Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials.
Eur J Cancer. 2003, **39** : 1228-1233.

[72]. **MORELLO K.C., WURZ G.T., DEGREGORIO M.W.** Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators.
Clin Pharmacokinet. 2003, **42** : 361-372.

[73]. **MORROW G.R., HICHKOK J.T., ROSCOE J.A. *et al.*** Differential Effects of Paroxetine on Fatigue and Depression: a Randomized, Double-Blind Trial From the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program.
J Clin Oncol. 2003, **24** : 4635-4641.

[74]. **MOURIDSEN H., GERSHANOVICH M., SUN Y. *et al.*** Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group.
J Clin Oncol. 2003, **21** : 2101-2109.

[75]. **MOURIDSEN H., GERSHANOVICH M., SUN Y. *et al.*** Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.
J Clin Oncol. 2001, **19** : 2596-2606.

[76]. **NABHOLTZ J.M., BUZDAR A., POLLAK M. *et al.*** Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group.
J Clin Oncol. 2000, **18** : 3758-3767.

[77]. **NAVARI R.M., BRENNER M.C., WILSON M.N.** Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy.
Breast Cancer Res Treat. 2008, **112** :197-201.

[78]. **NELSON H.D., VESCO K.K., HANEY E. *et al.*** Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis.
JAMA. 2006, **295** : 2057-2071.

[79]. **NOWELL S.A., AHN J., RAE J.M. *et al.*** Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients.
Breast Cancer Res Treat. 2005, **91** : 249-258.

[80]. **PARIDAENS R., DIRIX L., LOHRISCH C. *et al.*** Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer.
Ann Oncol. 2003, **14** : 1391-1398.

[81]. **PIRL W.F.** Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients.
J Natl Cancer Inst Monogr. 2004, **32** : 32-39.

[82]. **REICH M**. Les antidépresseurs en oncologie : spécificités et particularités.
Psycho-Oncol. 2010, **4** : 51-64.

[83]. **ROCHEFORT H., ROUESSE J.** Cancers du sein, incidence et prévention.
Bull Acad Natl Méd. 2008, **192** : 161-180.

[84]. **SCHROTH W., ANTONIADOU L., FRITZ M. *et al.*** Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes.
J Clin Oncol. 2007, **25** : 5187-5193.

[85]. **SCHROTH W., GOETZ M.P., HAMMANN U. *et al.*** Association between CP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen.
JAMA. 2009, **302** : 1429-1436.

[86]. **SPINA E., SANTORO V., D'ARRIGO C.** Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update.
Clin Ther. 2008, **30** : 1206-1227.

[87]. **STEARNS V. JOHNSON M.D., RAE J.M. *et al*.** Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine.
J Natl Cancer Inst. 2003, **95** : 1758-1564.

[88]. **STEARNS V., SLACK R., GREEP N.** Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial.
J Clin Oncol. 2005, **23** : 6919-6930.

[89]. **STEWART H.J., RESCOTT R.J., FORREST A.P.** Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years.
J Natl Cancer Inst. 2001, **93** : 456-462.

[90]. **THURLIMANN B., KESHAVIAH A., COATES A.S., *et al*.** A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer.
N Engl J Med. 2005, **353** : 2747-2757.

[91]. **TORTA R., SIRI I., CALDERA P.** Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients.
Support Care Cancer. 2008, **16** : 83-91.

[92]. **TRAVIS L.B., HILL D., DORES G.M. *et al*.** Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma.
J Natl Cancer Inst. 2005, **97** : 1428-1437.

[93]. **TRETARRE B., GUIZARD A.V., FONTAINE D. *et al*.** Cancer du sein chez la femme, incidence et mortalité, France 2000.
BEH. 2004, **44** : 209-210.

[94]. **WEGMAN P., ELINGARAMI S., CARSTENSEN J., STAL O., NORDENSKJOLD B., WINGREN S.** Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer.
Breast Cancer Res. 2007, **9** : R7.

[95]. **WEGMAN P., VAINIKKA L., STAL O., NORDENSKJOLD B., SKOOG L., RUTGVIST L.E., WINGREN S**. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients.
Breast Cancer Res. 2005, **7** : R284-290.

[96]. **WILLIAMS S., DALE J**. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review.
Br J Cancer. 2006, **94** : 372-390.

[97]. **WU X., HAWSE J.R., SUBRAMANIAM M., GOETZ M.P., INGLE J.N., SPELSBERG T.C.** The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells.
Cancer Res. 2009, **69** : 1722-1727.

[98]. **XU Y., SUN Y., YAO L. *et al*.** Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment.
Ann Oncol. 2008, **19** : 1423-1429.

[99]. **ZHOU S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I.**
Clin Pharmacokinet. 2009, **48** : 689-723.

Ouvrages :

[100]. **DALY-SCHVEITZER N**. Tumeurs du sein, In : DALY-SCHVEITZER N, *Cancérologie clinique*, Masson, Paris, 2008 : 101-146.

[101]. **DE CREMOUX P**. Mode d'action du tamoxifène et résistance au tamoxifène, *In* : ESPIE M., GORINS A. *Le sein du normal au pathologique : état de l'art*, Eska, Paris, 2007 : 943-952.

[102]. **DE ROQUANCOURT A., BERTHEAU P**. Histologie du sein, *In* : ESPIE M., GORINS A. *Le sein du normal au pathologique : état de l'art*, Editions Eska, Paris, 2007 :54-59.

[103]. **DE ROQUANCOURT A., BERTHEAU P**. Tumeurs malignes du sein .Tumeurs rares, *In* : ESPIE M., GORINS A. *Le sein du normal au pathologique : état de l'art*, Editions Eska, Paris, 2007 : 367-377.

[104]. **ESPIE M., HOCINI H., HAMY A.S., CUVIER C., GIACCHETTI S.** Hormonothérapie adjuvante des cancers du sein, *In* : ASSELAH J., ESPIE M., CEAPA S. *Cancer du sein. Actualités thrapeutiques*, John Libbey Eurotext, Paris, 2007 : 87- 108.

[105]. **MAUDELONDE T., BOULE N**. Sein, carcinogénèse et estrogènes, *In* : ESPIE M., GORINS A. *Le sein du normal au pathologique : état de l'art*, Editions Eska, Paris, 2007 : 565-590.

Sites WEB :

[106]. **Breast Cancer Facts and Figures** :
http://www.acsevents.org/downloads/STT/F861009_final%209-08-09.pdf

[107]. **Coproweb web-site** :
http://coproweb.free.fr/pagphy/physioan/ch9s4.htm. Janvier 2000

[108]. **eMedicine web-site** :
http://emedicine.medscape.com/article/283561-overview Mai 2010

[109]. **Europa Donna France web-site** :
http://www.europadonna.fr/_cancers_du_sein/page_accueil_cancers_sein.html. Janvier 2007

[110]. **HAS web-site** :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf. Janvier 2010

[111]. **Info cancer-ARCAGY web-site** :
http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html. Janvier 2010

[112]. **Institut de veille sanitaire web-site** :
http://www.invs.sante.fr/publications/depistage_cancer/depistage_cancer.htm. Juin 2001
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/acteurs.htm. Septembre 2009

[113]. **Institut national de recherche pédagogique web-site** :
http://www.inrp.fr/Acces/biotic/neuro/drogues/html/antidepresseur.htm. Février 2002

[114]. **Institut national du cancer web-site** :
http://www.e-cancer.fr/la-sante-publique/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/epidemiologie-du-cancer-du-sein

[115]. **Ligue contre le cancer web-site** :
http://www.ligue-cancer.net/article/317_cancer-du-sein. Aout 2007

[116]. **Neurobranchés web-site** :
http://neurobranches.chez-alice.fr/images/imagessom/serot.gif. Décembre 2008

[117]. **Oncolor web-site** :
http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_meta.htm Janvier 2010

[118]. **Santé Romande web-site** :
http://www.santeromande.ch/Structure/C04.588.180.html . Mai 2010

[119]. **Soins infirmiers web-site** :
http://www.soins-infirmiers.com/images/anatomie/anatomie_lymphatiques_sein.jpg Février 2009

[120]. **Université Rennes web-site**:
http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/angers/001.html. Aout 2002

GLOSSAIRE

Disease free survival (survie sans maladie) : période de temps après traitement d'une maladie donnée au cours de laquelle un patient survit sans aucun signe de maladie.

Event free survival (survie sans évènement) : mesure de la proportion de personnes qui restent libres d'une complication particulière de la maladie (appelé un événement) après le traitement conçu pour empêcher ou retarder cette complication particulière.

Distant recurrence free survival (survie sans rechute à distance) : temps entre la randomisation et la rechute d'un cancer du sein (local, régional ou à distance) ou d'un cancer du sein controlatéral.

Progression free survival (survie sans progression) : temps après le traitement pendant lequel la maladie reste stable.

Recurrence free survival (survie sans rechute) : période de temps après traitement au cours duquel un patient survie sans récidive (un cancer du sein controlatéral est considéré comme une récidive de la tumeur primitive).

Hazard ratio : est le rapport du risque instantané dans le groupe traité (h_1) divisé par le risque dans le groupe contrôle (h_0). Dans le cas général, le risque instantané est une fonction du temps. Le HR est donc lui aussi une fonction du temps. Cette fonction décrit l'évolution de l'effet « instantané » du traitement. Le hazard ratio correspond tout le temps au risque de survenue de l'événement. Un effet bénéfique se traduit donc par une valeur inférieure à 1.

Risque relatif : facteur multiplicateur du risque de référence en rapport avec une exposition. Il se calcule en divisant le risque mesuré dans une population exposée (risque absolu) par celui mesuré dans une population de référence en tous points semblables hormis le fait qu'elle n'est pas exposée (risque de référence). Le risque relatif mesure la force de l'association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un évènement. Une valeur non significativement différente de 1, indique une absece d'association, une valeur significativement supérieure à 1, une augmentation du risque liée à l'exposition et une valeur

significativement inférieure à 1, un effet protecteur de l'exposition. Plus la valeur du risque relatif s'écarte de 1, plus l'on qualifiera l'association de forte.

Odds ratio : également désigné comme **rapport des chances**, **rapport des cotes** ou **risque relatif rapproché**, permet de mesurer le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Il se définit comme le rapport des chances qu'un événement arrivant, par exemple une maladie, à un groupe de personnes A arrive également à un autre groupe B. S'il est proche de 1, la maladie est indépendante du groupe, s'il est supérieur à 1 la maladie est plus fréquente dans le groupe A. Un odds ratio est supérieur ou égal à zéro. S'il devient très élevé, la maladie est beaucoup plus fréquente dans le groupe A, s'il tend vers zéro la maladie est beaucoup plus fréquente dans le groupe B.

Intervalle de confiance : sur la base de la mesure d'un paramètre dans un échantillon, ensemble des valeurs ayant une probabilité donnée (appelée confiance) d'inclure la vraie valeur, inconnue, de ce paramètre.