

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Altan KECECI

Présentée et soutenue publiquement le 5 Avril 2011

**Prise en charge du cancer du sein par le tamoxifène :
impact de la pharmacogénétique**

Président : Mme Nicole GRIMAUD, Docteur en Pharmacie,
Maître de Conférences en Pharmacologie.

Membres du jury : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Docteur en Pharmacie,
Maître de Conférences en Pharmacologie.

Mme Bernadette MASSONNET, Docteur en Pharmacie.

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	7
1^{ère} PARTIE Le cancer du sein.....	9
1.1. Anatomie et Physiologie.....	9
1.2. Types de cancer du sein.....	13
1.3. Facteurs de risque.....	15
1.4. Epidémiologie.....	22
1.5. Diagnostic et dépistage.....	24
1.6. Outils de classification du cancer du sein.....	31
1.7. Traitements.....	36
2^{ème} PARTIE Le tamoxifène.....	51
A / Variabilité de la réponse au tamoxifène.....	51
1. Rappels sur la métabolisation.....	51
1.1 Rôle du Foie.....	52
1.2. Principes de biotransformation.....	55
1.3. Les réactions de phase I.....	58
1.4. Les cytochromes P450.....	59
1.5. Les réactions de phase II.....	62
1.6. Facteurs de variations d'activité enzymatique.....	65
2. Pharmacogénétique.....	72
2.1. Généralités sur la génétique.....	73
2.2. Polymorphismes fonctionnels.....	76
2.3 Exemples de polymorphismes.....	79
2.4. Méthodes d'études des polymorphismes génétiques.....	85
2.5. Effets délétères liés à la pharmacogénétique.....	86
2.6. Conclusion.....	87
B / Le Tamoxifène dans le cancer du sein.....	88
1. Monographie du tamoxifène.....	88
1.1. Présentation.....	88
1.2. Rappels sur les récepteurs aux estrogènes et leurs ligands.....	89
1.3. Mécanisme d'action du tamoxifène.....	93
1.4. Indications.....	95
1.5. Pharmacocinétique.....	95
1.6. Effets indésirables.....	97
1.7. Interactions médicamenteuses.....	99
1.8. Contre-indications.....	100
1.9. Précaution d'emploi.....	100
1.10 Evaluation clinique.....	101
2. Voie de métabolisation du tamoxifène.....	107
2.1. Métabolites du tamoxifène.....	107
2.2 Focus sur le CYP2D6.....	112
2.3. La SULT1A1.....	116
C / Etudes sur la variation d'efficacité du tamoxifène.....	117
1. Polymorphismes génétiques.....	117
1.1. Polymorphismes du CYP2D6 et tamoxifène.....	117
1.2. Polymorphismes de la SULT1A1 et tamoxifène.....	127
1.3. Autres polymorphismes génétiques importants.....	131
2. Inhibiteurs enzymatiques et tamoxifène.....	134
2.1. Relation entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le taux d'endoxifène.....	134
2.2. Recommandations sur la prescription d'antidépresseurs.....	139
CONCLUSION.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	143

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure anatomique du sein	8
Figure 2 : Réseau lymphatique du sein.....	9
Figure 3 : L'axe gonadotrope chez la femme	10
Figure 4 : Le cycle hormonal.....	10
Figure 5 : Réflexe neuro-hormonal de la lactation.....	11
Figure 6 : Etapes de cancérisation d'un canal galactophore.....	12
Figure 7 : Représentation en coupe d'un canal avec présence d'un cancer <i>in situ</i>	13
Figure 8 : Représentation en coupe d'un canal avec présence d'un cancer infiltrant.....	13
Figure 9 : Les quatre secteurs du sein	14
Figure 10 : Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France	23
Figure 11 : Déroulement d'une mammographie et clichés.....	24
Figure 12 : Biopsie d'un tissu mammaire.....	26
Figure 13 : Démarche diagnostique en cancérologie.....	28
Figure 14 : Affiches pour le dépistage du cancer du sein	29
Figure 15 : Taux de participation au programme de dépistage du cancer du sein en 2008.....	30
Figure 16 : Classification TNM du cancer du sein	33
Figure 17 : Logigramme du classement SBR.....	34
Figure 18 : Traitements utilisés dans le cancer du sein	36
Figure 19 : Chirurgie conservatrice dans le cancer du sein.....	37
Figure 20 : Mastectomie totale	37
Figure 21 : Séance de radiothérapie	40
Figure 22 : Mécanisme d'action de l'HERCEPTIN®.....	43
Figure 23 : Cibles des médicaments en hormonothérapie.....	44
Figure 24 : Principes de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein	48
Figure 25 : Anatomie du foie	52
Figure 26 : Lobule hépatique	52
Figure 27 : Cycle entérohépatique.....	53
Figure 28 : Schéma simplifié de la métabolisation.....	55
Figure 29 : Structure tridimensionnelle du CYP2D6	59
Figure 30 : Mécanisme oxydoréductionnel	60
Figure 31 : Répartition des médicaments métabolisés par les CYP.....	60
Figure 32 : Mécanisme transcriptionnel de l'induction.....	68
Figure 33 : Exclusion d'un médicament par la glycoprotéine P.....	70
Figure 34 : Représentation de la double hélice d'ADN.....	72
Figure 35 : Synthèse d'une protéine.....	74
Figure 36 : Conséquences cliniques des différents phénotypes métaboliques	76
Figure 37 : Bases moléculaires des polymorphismes génétiques	77
Figure 38 : Métabolisation du 5-FU	81
Figure 39 : Voie de métabolisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine.....	83
Figure 40 : Voie de métabolisation de l'irinotécan	84
Figure 41 : Formule du tamoxifène.....	88
Figure 42 : Voie de biosynthèse des estrogènes.....	89
Figure 43 : Structure générale des récepteurs nucléaires	90
Figure 44 : Mécanisme d'action des estrogènes	91
Figure 45 : Mécanisme d'action du tamoxifène.....	93
Figure 46 : Voie simplifiée de la métabolisation du tamoxifène.....	95
Figure 47 : Métabolisation du tamoxifène.....	108
Figure 48 : Métabolisation primaire simplifiée du tamoxifène	109
Figure 49 : Métabolisation secondaire simplifiée du tamoxifène.....	110
Figure 50 : Correspondance entre haplotypes et phénotypes du CYP2D6.....	115
Figure 51 : Taux plasmatiques d'endoxifène suivant le génotype CYP2D6	118

Figure 52 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie (B) et de la survie globale (C) pour des patientes *4/*4, Wt/Wt et Wt/*4	119
Figure 53 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour des patientes EM, PM ou IM et hétérozygotes pour le CYP2D6	120
Figure 54 : Evolution des taux plasmatiques d'endoxifène selon le génotype CYP2D6	121
Figure 55 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour les patientes *10/*10, Wt/Wt et hétérozygotes.....	122
Figure 56 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour les patientes *1/*1, *1/*4 et *4/*4.....	123
Figure 57 : Survie globale de patientes sous tamoxifène selon le génotype SULT1A1.....	128
Figure 58 : Survie globale des patientes sous tamoxifène par combinaison des génotypes SULT1A1 et UGT2B15	129
Figure 59 : Survie sans récurrence selon le génotype SULT1A1.....	130
Figure 60 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour des patientes sous tamoxifène selon le génotype CYP2C19.....	133
Figure 61 : Survie sans maladie selon le génotype CYP2D6 et la prise d'inhibiteurs forts du CYP2D6	134
Figure 62 : Concentrations plasmatiques du tamoxifène et de trois métabolites chez des patientes sous tamoxifène (20 mg/ jour) avant et après 4 semaines sous paroxétine	135
Figure 63 : Association entre concentration plasmatique d'endoxifène et génotype CYP2D6 d'une part et antidépresseurs d'autre part.....	136
Figure 64 : Risque de mortalité par cancer du sein associé à l'utilisation d'antidépresseurs lors d'un traitement par tamoxifène.....	138

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Calcul du score d'indication à la consultation d'oncogénétique.....	16
Tableau II : Facteurs de risque de survenue de cancers du sein	20
Tableau III : Relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers.....	21
Tableau IV : Classification des anomalies mammographiques de l'ACR	25
Tableau V : Conséquences des biotransformations.....	56
Tableau VI : Réactions de phase II.....	63
Tableau VII : Substances inhibitrices des cytochromes P450.....	66
Tableau VIII : Principaux inducteurs enzymatiques du CYP450.....	69
Tableau IX : Différences entre induction et inhibition enzymatiques.....	70
Tableau X : Répartition des récepteurs aux estrogènes.....	90
Tableau XI : Résultats de l'essai EBCTCG sur l'effet du tamoxifène.....	100
Tableau XII : Tamoxifène et ses métabolites	110
Tableau XIII : Principaux variants du CYP2D6 dans la population caucasienne	113
Tableau XIV : Synthèse sur les allèles du CYP2D6	115

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : *American College of Radiology*
ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSaPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
ARN : acide ribonucléique
BRCA : *breast cancer*
COMT : catécholamine O-méthyltransférase
CYP : cytochrome P450
ERE : *estrogen response element*
FNCLCC : fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
HAS : Haute Autorité de santé
IC : intervalle de confiance
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
INCa : institut national du cancer
INR : *international normalized ratio*
InVS : institut de veille sanitaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
IRS : inhibiteur de recapture de la sérotonine
MAO : mono-amine oxydase
MFO : oxydase à fonction multiple
NDMTAM : N-déméthyltamoxifène
PCR : *polymerase chain reaction* (réaction en chaîne de la polymérase)
PNNS : programme national nutrition et santé
PPAR : *peroxysome proliferator activated factor*
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ou résumé des caractéristiques du produit
RE : récepteur aux estrogènes
RP : récepteur à la progestérone
RR : risque relatif
SBR : Scarff, Bloom et Richardson
SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulators*
SNP : *single nucleotide polymorphism*
THS : traitement hormonal substitutif
TNM : *tumor node metastasis*
UGT : uridine diphosphate-glucuronyltransférase
Wt : wild type (allèle sauvage)

INTRODUCTION

Le tamoxifène est un traitement d'hormonothérapie utilisé dans les cancers du sein hormonosensibles. Certaines tumeurs mammaires sont caractérisées par la présence de récepteurs aux hormones ce qui explique que l'hormonothérapie est une alternative intéressante dans l'arsenal anticancéreux derrière la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique.

Le tamoxifène est couramment prescrit dans plus de 120 pays à travers le monde. Ses deux indications sont le traitement adjuvant du cancer du sein en première intention et les stades métastatiques pour les tumeurs hormonosensibles.

Dans le traitement adjuvant, le tamoxifène, prescrit pendant 5 ans, abaisse significativement le risque de rechutes et de décès chez les femmes avant et après ménopause.

Dans certains pays, le tamoxifène est utilisé en prévention chez les femmes à haut risque de cancer du sein.

Le tamoxifène est en général bien toléré : les effets les plus fréquents sont les bouffées de chaleurs. Des cas rares d'effets indésirables graves ont été signalés : troubles thrombo-emboliques et carcinomes endométriaux.

Le bénéfice clinique du tamoxifène a été mis en évidence depuis 30 ans et des variabilités interindividuelles ont été mises en évidence. De nombreuses études cliniques ont cherché la cause de cette résistance tumorale au tamoxifène. La pharmacogénétique a permis de mieux comprendre ce phénomène à travers la métabolisation du tamoxifène.

Le tamoxifène nécessite une activation enzymatique par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) en vue de la production des métabolites actifs : 4-hydroxytamoxifène et endoxifène. Ces métabolites ont une affinité et une puissance 100 fois plus forte que la molécule-mère.

Le CYP2D6 est l'enzyme clé de la biotransformation du tamoxifène car elle permet la synthèse des métabolites actifs.

Des études cliniques récentes ayant assimilées les notions de pharmacologie et de pharmacogénétique, suggèrent que les variants enzymatiques du CYP2D6 et l'interaction d'autres médicaments inhibant le CYP2D6 influenceraient les concentrations plasmatiques des métabolites actifs et l'efficacité clinique du traitement.

En particulier, les patientes qui présentent des polymorphismes du CYP2D6 entraînant une baisse de fonctionnalité enzymatique, auraient un risque plus élevé de récives de cancers du sein. D'autres études sont en cours pour clarifier la situation et comprendre le rôle d'autres enzymes de métabolisation intervenant sur la production des métabolites actifs.

La pharmacogénétique des enzymes de métabolisation du tamoxifène est devenu un sujet d'intérêt du fait de son potentiel à prédire les résultats cliniques avant l'initiation du traitement des patientes atteintes de cancer du sein. Elle permettrait une individualisation thérapeutique en sélectionnant des patientes pouvant bénéficier au maximum de l'efficacité du tamoxifène.

De plus, les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine et fluoxétine) doivent être évités pendant un traitement par tamoxifène car ils empêchent la formation des métabolites actifs.

L'objectif de la thèse est de mieux comprendre les causes de la variabilité interindividuelle du tamoxifène chez les patientes présentant une tumeur hormonosensible.

La première partie concerne le cancer du sein en général. Au cours de la deuxième partie, seront traités la variabilité de la réponse au tamoxifène, le tamoxifène dans le cancer du sein et enfin les études cliniques sur la variation d'efficacité du tamoxifène.

L'exemple du tamoxifène dans le cancer du sein permettra de montrer une application pratique de la pharmacogénétique qui deviendra dans l'avenir un outil majeur pour adapter un traitement à un patient donné en vue d'une médecine personnalisée.

PARTIE I

LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme : il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le risque cumulé de développer un cancer du sein pour une femme avoisine les 10 % soit une femme sur neuf (Cutuli *et al.*, 2009).

Dans cette première partie, il sera question successivement de l'anatomie et de la physiologie du sein, des différents types de cancers du sein, des facteurs de risque connus pour ce cancer puis de l'épidémiologie ainsi que des méthodes de prévention dont le dépistage fait partie. Ensuite, les outils de classification utilisés par les professionnels de santé seront présentés. Enfin, cette partie se terminera par l'arsenal thérapeutique dans le cancer du sein en situant la place du tamoxifène.

1.1. Anatomie et Physiologie

a) Description

Les seins sont des organes glandulaires qui ont pour fonction la production de lait pour le nouveau-né. De plus, ils jouent un rôle important dans l'image que ce fait la femme de sa féminité et de son corps.

Chaque sein se divise en 15 à 20 secteurs dénommés lobes. Ces derniers se subdivisent en de nombreux lobules qui se terminent en minuscules unités sécrétrices de lait appelées des acini (figure 1).

Ces structures sont reliées entre elles par des canaux galactophores. Ceux-ci aboutissent au mamelon, la zone pigmentée, situé au centre de l'aréole (Luporsi *et al.*, 2007).

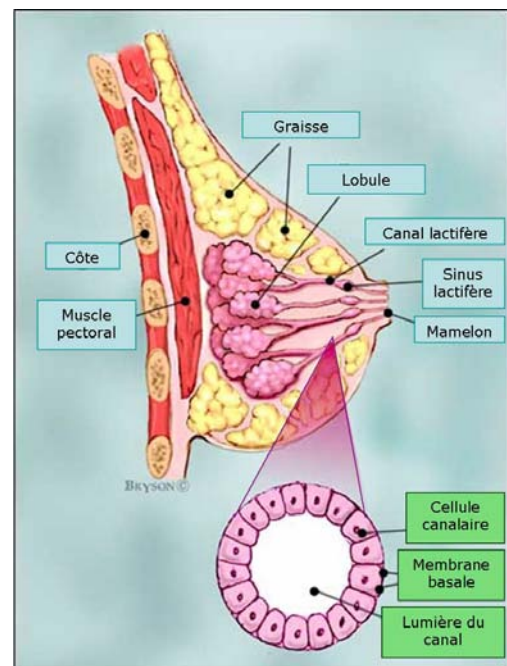


Figure 1 : Structure anatomique du sein (extrait de breast.cancer.org)

L'espace situé entre les différentes structures de la glande mammaire est comblé par du tissu adipeux. Les muscles recouvrant les côtes ne font pas partie des seins.

b) Vascularisation, innervation et drainage lymphatique (Waugh et Grant, 2004) :

L'apport de sang artériel se fait *via* les branches thoraciques de l'artère axillaire, les branches de l'artère mammaire interne et les artères intercostales.

Quant au retour veineux, il est constitué d'un cercle anastomotique formé de veines d'où partent d'autres vaisseaux vers la circonférence puis dans les veines axillaires et mammaires.

L'innervation est assurée par les branches des 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} nerfs thoraciques contenant des fibres du système nerveux autonome sympathique.

Il existe de nombreuses terminaisons sensibles notamment autour du mamelon. Ce sont ces fibres qui stimulées par la succion du nourrisson, transmettent des influx nerveux à l'hypothalamus et entraînent la libération de lait.

Le drainage lymphatique se fait principalement dans les vaisseaux et ganglions lymphatiques axillaires (figure 2).

Les notions de ganglions lymphatiques sont importantes en cancérologie et sont abordées plus loin dans cette partie.

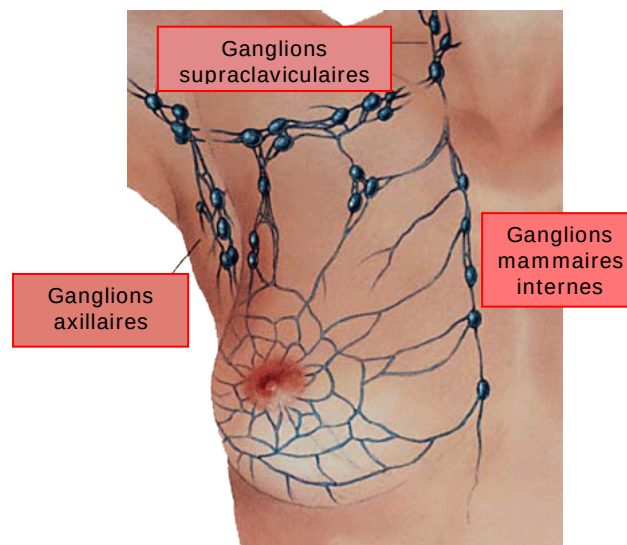


Figure 2 : Réseau lymphatique du sein
(extrait de celtnet.org.uk)

c) Influence hormonale

De la puberté à la ménopause, le sein, tout comme l'utérus, est sous l'influence des hormones sexuelles synthétisées par les ovaires. Les ovaires sont eux-mêmes régulés par les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire. Chaque hormone induit sur les tissus en amont de l'axe un rétrocontrôle négatif appelé aussi *feed back* (figure 3).

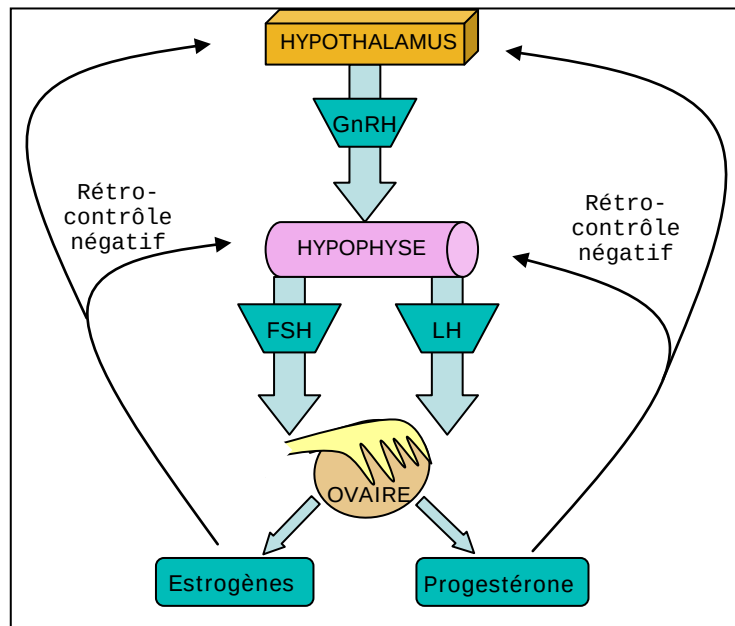


Figure 3 : L'axe gonadotrope chez la femme

La glande mammaire subit des variations cycliques (figure 4) (Luporsi *et al.*, 2007) :

- ⇒ Les estrogènes sont produits au cours de la première partie du cycle menstruel : ils favorisent le développement des seins au moment de l'adolescence et augmentent la prolifération des canaux drainant le lait.
- ⇒ La progestérone, principalement présente lors de la seconde partie du cycle, complète l'action des estrogènes en augmentant la prolifération des acini.

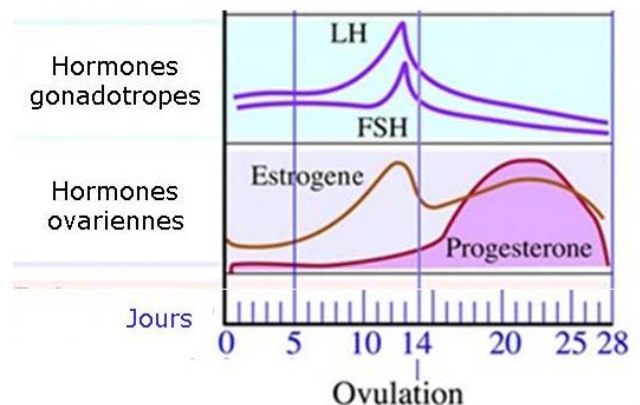


Figure 4 : Le cycle hormonal
(extrait de nursingcrib.com)

La ménopause correspond à la fin de la fonction menstruelle survenant chez les femmes vers 50 ans. Elle se traduit par l'arrêt de production hormonale des ovaires et donc des ovulations. Cet arrêt est progressif et se déroule sur plusieurs mois : en premier lieu, la sécrétion de progestérone s'interrompt puis c'est la sécrétion estrogénique qui s'épuise.

La femme est déclarée ménopausée lorsqu'elle n'a pas eu de règles depuis un an sans traitement hormonal.

Au niveau clinique, les symptômes retrouvés sont des troubles climatériques (bouffées de chaleur), des états anxieux voire dépressifs, une irritabilité, des céphalées, une sécheresse vulvo-vaginale et une fragilité osseuse responsable d'ostéoporose.

Deux autres hormones ont un rôle clé dans la physiologie de la lactation :

La sécrétion de lait est influencée par une hormone hypophysaire : la prolactine. Dans les acini, les cellules épithéliales sécrétrices sont sensibles à cette dernière. La prolactine induit la transcription d'un gène codant pour les protéines du lait.

Autour de cellules sécrétrices, se situent des cellules musculaires lisses dites myoépithéliales qui permettent l'éjection du lait : celles-ci sont sensibles à une autre hormone qui est l'ocytocine (figure 5).

En résumé, en période d'allaitement : les lobules produisent du lait et les canaux le transportent au mamelon où il est tété par le bébé (figure 5).

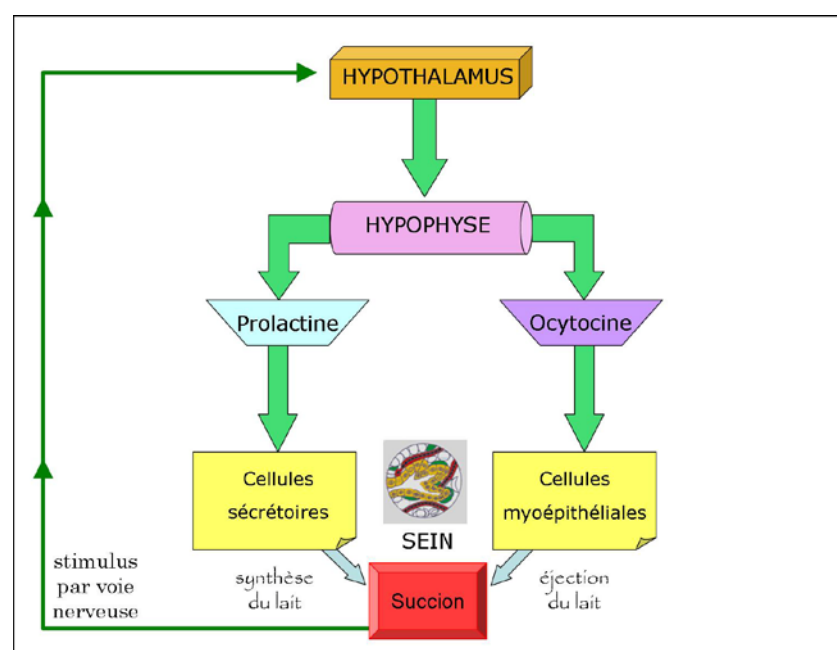


Figure 5 : Réflexe neuro-hormonal de la lactation

1.2. Types de cancer du sein

Avant de détailler les différents cancers du sein, il est essentiel d'introduire la notion de cancer. Les cellules sont des unités structurales et fonctionnelles des organismes vivants. Elles se regroupent pour former des tissus et la structure qui comprend ces tissus est un organe.

En temps normal, il existe des systèmes de contrôle de prolifération cellulaire qui permettent une division cellulaire en cas de besoin. L'équilibre entre la synthèse et la destruction ou homéostasie, garantit une cohésion entre demande et besoin.

Dans une tumeur, les cellules échappent aux mécanismes physiologiques et elles se multiplient à l'excès. La cancérogenèse comprend trois étapes où s'accumulent les erreurs génétiques : l'initiation, la promotion et la progression.

La plupart des cancers du sein se développent dans la glande mammaire : ils sont appelés adénocarcinomes. La tumeur débute soit à partir des cellules des canaux, le cancer est dit canalaire soit à partir des lobules, le cancer est dit alors lobulaire.

La figure 6 illustre bien la chronologie du processus de cancérisation. Le canal galactophore est en homéostasie : les cellules anarchiques sont bloquées par les systèmes de contrôle (1). A un moment donné, les systèmes de contrôle sont dépassés : il y a multiplication de cellules anormales (2 et 3). La tumeur peut soit rester dans le canal : cancer *in situ* (4) soit se propager et envahir les tissus voisins (5).

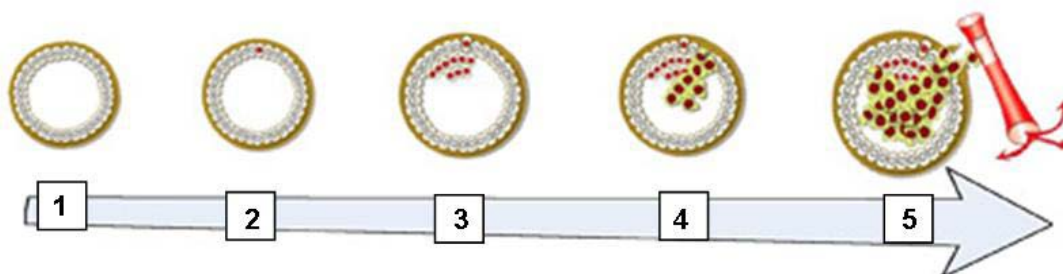
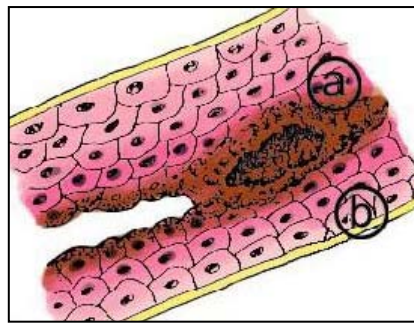


Figure 6 : Etapes de cancérisation d'un canal galactophore
(extrait de Brust-Screening.ch)

Il existe deux types de cancer du sein :

- les cancers *in situ* : intracanaux ou intralobulaires. Les cellules cancéreuses ne franchissent pas la membrane basale (figure 7). C'est l'étape qui précède l'apparition d'un cancer infiltrant. Ils sont suspectés lors d'une mammographie de dépistage ou par des signes cliniques tels qu'un écoulement de sang du mamelon ou un eczéma localisé sur cette zone.



a : Cellules cancéreuses

b : Paroi du canal intacte

Figure 7 : Représentation en coupe d'un canal avec présence d'un cancer *in situ* (extrait de cancer-sein.fr)

- les cancers infiltrants : les cellules cancéreuses traversent la paroi des canaux (figure 8). Les cancers infiltrants peuvent disséminer vers les ganglions dont les ganglions axillaires (situés au niveau des aisselles) ou vers d'autres organes : il s'agit alors d'une métastase. Dans le cancer du sein, les métastases se retrouvent surtout dans le foie, les poumons, les os et le cerveau.

a : Paroi du canal

b : Cellules cancéreuses

c : Destruction de la paroi

d : Infiltration

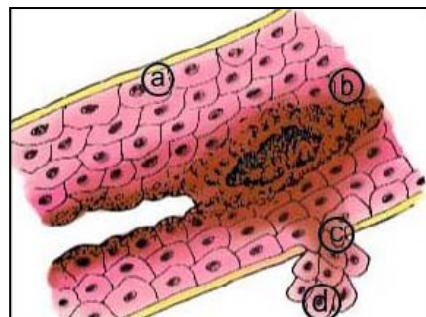


Figure 8 : Représentation en coupe d'un canal avec présence d'un cancer infiltrant (extrait de cancer-sein.fr)

Huit cancers du sein sur dix sont des carcinomes infiltrants. De plus, le cancer canalaire infiltrant est le plus fréquent parmi les cancers infiltrants. Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare. Il existe d'autres formes de cancers plus atypiques tels que les tumeurs mucineuses, médullaires et papillaires.

La maladie de Paget est caractérisée par une lésion eczématiforme du mamelon traduisant une extériorisation d'un carcinome canalaire *in situ*.

Il est important de repérer l'endroit où la tumeur est présente dans le sein. Cette information est nécessaire pour la prise en charge du cancer. Quatre secteurs, encore appelés quadrants, ont été définis : supéro-interne, supéro-externe, inféro-interne et inféro-externe (figure 9).

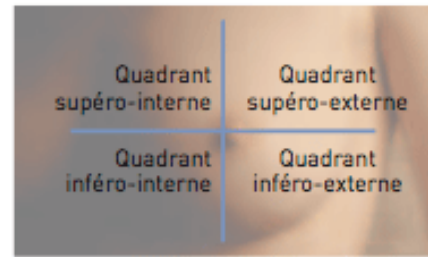


Figure 9 : Les quatre secteurs du sein (Luporsi *et al.*, 2007)

Des traitements différents sont proposés suivant le type de cancer. En effet, les traitements locaux (chirurgie, radiothérapie) sont indiqués pour les cancers *in situ* et des traitements locaux et généraux (chimiothérapie, hormonothérapie en complément) pour les cancers infiltrants. Cependant d'autres facteurs sont pris en compte comme les résultats anatomo-pathologiques. Chaque cancer est particulier et par voie de conséquence nécessite une prise en charge particulière.

1.3. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle. De nombreuses études ont été menées pour déterminer les facteurs augmentant le risque de cancer du sein. Ces facteurs de risque ne sont présents que pour une minorité de patientes : le risque relatif (RR) est augmenté par rapport à la population générale (Cutuli *et al.*, 2009).

Parmi les facteurs de risque reconnus, il existe l'âge de la patiente, ses antécédents familiaux et personnels, des facteurs hormonaux puis d'autres facteurs généraux : certains aliments, les irradiations, le tabagisme et l'environnement.

a) Âge

La fréquence de survenue de cancers de sein est proportionnelle à l'âge (Roussane, 2004). Environ deux tiers des cancers du sein surviennent après 50 ans. C'est pour cela que les mesures de dépistage concernent les femmes à partir de 50 ans.

Le cancer du sein est rare chez la femme de moins de 35 ans et exceptionnelle en dessous de 20 ans.

b) Antécédents familiaux

Le risque est multiplié par deux si une parente au premier degré est touchée.

Environ 5 % des cancers du sein sont liés à une prédisposition héréditaire (Eisinger *et al.*, 2004).

Les gènes impliqués dans la prédisposition héréditaire à développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire sont appelés *BRCA 1* et *BRCA 2* (*BReast CAncer*). Le gène *BRCA1* est retrouvé muté dans 45 % des cancers du sein héréditaires.

Depuis 1992, des consultations d'oncogénétique existent en France pour aider à la prise en charge des personnes concernées par une prédisposition héréditaire à développer un cancer. En effet dans certaines familles, de nombreux cancers sont constatés touchant plusieurs générations.

Plusieurs paramètres cliniques sont évocateurs d'un cancer du sein lié à une prédisposition héréditaire : âge jeune au diagnostic du cancer du sein et/ou de l'ovaire, atteinte bilatérale des seins, cancers multiples chez une même personne (sein et ovaire), cancer du sein chez un homme et plusieurs cas de cancers chez des apparentés du premier degré (mère, fille, sœur) dans la même lignée parentale (maternelle ou paternelle).

Les hommes ne sont pas forcément atteints dans ces familles à risque mais par contre peuvent transmettre à leurs enfants la mutation responsable de l'apparition de cancer.

En plus de ces paramètres cliniques, des paramètres histologiques complètent les signes de suspicion comme par exemple une tumeur de type médullaire et une absence de récepteurs hormonaux.

Un résultat positif sur une mutation de *BRCA* ne signifie pas le développement inéluctable d'un cancer mais un risque supérieur par rapport à la population générale : le risque de développer un cancer du sein lorsqu'une patiente porte une mutation *BRCA 1* peut atteindre 80 % (alors que ce risque est d'environ 10 % dans la population générale) et pour le cancer de l'ovaire à 40 % (alors que ce risque est d'environ 1 % dans la population générale) avec un risque de transmission à sa descendance de 50 %.

Ces risques majeurs justifient une prise en charge particulière. En revanche, une absence de mutation ne garantit pas de l'absence d'apparition de tumeur (Lortholary, 2002).

Un score clinique peut être calculé pour aider le médecin à préciser l'intérêt d'une indication de consultation d'oncogénétique pour une famille dans le cadre d'une prédisposition associée aux gènes *BRCA1* et 2. Les critères cliniques et biologiques ainsi que leurs poids respectifs sont présentés dans le Tableau I.

Tableau I : Calcul du score d'indication à la consultation d'oncogénétique (Eisinger *et al.*, 2004)

Situation	Poids
mutation de BRCA identifiée	5
cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
cancer du sein chez une femme entre 30 et 40 ans	3
cancer du sein chez une femme entre 40 et 50 ans	2
cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
cancer du sein chez un homme	4
cancer de l'ovaire	3

La justification d'une consultation d'oncogénétique se base sur le score calculé pour la branche maternelle ou paternelle : l'indication est recommandée pour un score supérieur ou égal à 5, possible pour des scores de 3 et 4 et enfin peu pertinente pour un score inférieur ou égal à 2.

Lors de la consultation d'oncogénétique, le médecin recueille différents éléments et constitue un arbre généalogique. S'il retient le diagnostic de prédisposition héréditaire, un prélèvement sanguin peut être alors proposé à la recherche de la mutation après signature du consentement éclairé conformément à la loi.

Un dépistage spécifique est alors recommandé : une mammographie annuelle est effectuée à partir de 30 ans avec une auto-palpation mensuelle et un examen clinique des seins deux fois par an par un médecin.

Et depuis peu, une IRM mammaire annuelle est conseillée tout comme une échographie endovaginale annuelle à partir de 35 ans (Lortholary, 2002).

Si une mutation est mise en évidence chez une personne atteinte de cancer, il pourra ensuite être réalisé des prélèvements sanguins dans le reste de la famille (tests prédictifs, résultats rendus en 3 mois) pour cibler ce dépistage spécifique.

Chez les personnes mutées, une chirurgie prophylactique peut être proposée après un certain âge, permettant une réduction très importante de risque de cancer de l'ovaire, mais également du cancer du sein.

Le pronostic des cancers du sein lié à une prédisposition héréditaire reste similaire à celui des cancers sporadiques.

c) Antécédents personnels

15 % des femmes traitées pour un cancer du sein développeront un cancer du sein controlatéral.

De plus, le risque relatif est plus élevé chez les patientes ayant présenté des antécédents de pathologie mammaire bénigne (Roussane, 2004).

d) Facteurs endocriniens

Le risque de cancer du sein est augmenté lorsque la durée d'exposition aux estrogènes est étendue de la puberté à la première grossesse et durant la préménopause (Maudelonde, 2006).

Par conséquent, ce risque est majoré dans un certain nombre de cas :

⇒ Puberté précoce : ménarche (les premières règles) ayant débutée avant 12 ans.

⇒ Ménopause tardive (après 55 ans).

⇒ Nulliparité c'est-à-dire une absence de grossesse ou première grossesse après 35 ans.

Une grossesse permet une imprégnation en hormone sexuelle qui modifie le tissu mammaire et le protège du risque cancéreux (Cutuli *et al.*, 2009).

⇒ Pilule estroprogestative : il n'y a pas d'augmentation globale de risque de cancer du sein. Toutefois, il subsiste un doute pour les femmes qui prennent la pilule très jeune et longtemps avant leur première grossesse. Les principales pilules estroprogestatives incriminées sont celles d'anciennes générations macro et normodosées (Roussane, 2004).

⇒ THS (Traitement Hormonal Substitutif) : le risque de cancer du sein est minime et touche seulement certains sous-groupes.

Une étude américaine (Chlebowski *et al.*, 2009) a observé un risque deux fois plus fort pour des femmes sous THS par rapport à celles sous placebo. Ce risque chute de 28 % l'année qui suit l'arrêt du traitement.

D'après la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, la balance bénéfice/risque de ce traitement demeure en général favorable chez les femmes en début de ménopause, en l'absence de pathologie mammaire et ayant un syndrome climatérique ou un risque d'ostéoporose (Dixsaut *et al.*, 2009).

Le THS est contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein. En cas d'apparition d'un cancer du sein, le THS doit être interrompu (De Crémoux, 2008).

e) La géographie et le niveau socio-économique

Les pays d'Europe occidentale et les Etats-Unis sont les plus touchés. Il convient toutefois de pondérer cette interprétation du fait du manque d'outils diagnostiques dans les pays en voie de développement (Luporsi *et al.*, 2007).

f) Les irradiations

L'expertise collective de l'Inserm (Cancer et environnement) établit que les radiations ionisantes accidentelles ou médicales (radiothérapie) sont les seuls facteurs de risque environnementaux de cancers du sein reconnus à ce jour (Dixsaut *et al.*, 2009).

g) L'alimentation

Les graisses saturées (*a fortiori* l'obésité) et l'alcool semblent être des facteurs délétères (selon le centre international de recherche sur le cancer, 9,4 % des cancers du sein seraient imputables à l'alcool) alors que les fibres et le régime végétarien pourraient être protecteurs (Dixsaut *et al.*, 2009).

h) Le tabagisme

En plus d'induire des pathologies cardiovasculaires et respiratoires, il peut être à l'origine de cancers dont celui du sein.

À l'inverse, certains facteurs diminuent le risque de survenue de cancer du sein tels que l'allaitement, une alimentation variée et équilibrée et une activité physique régulière :

⇒ L'allaitement : d'après l'INCA, il existe une association inverse entre le risque de cancer du sein et la durée cumulée d'allaitement. Ainsi, avoir donné le sein pendant 12 mois de sa vie est associé à une diminution de 4 à 5 % du risque de cancer du sein. Le mécanisme invoqué serait que l'allaitement entraîne une diminution de l'activité des ovaires (pas d'ovulation) et donc une baisse d'exposition aux hormones sexuelles.

Une étude menée sur plus de 60 000 mères entre 1997 et 2005 a démontré une diminution de l'incidence du cancer du sein avant ménopause en cas d'allaitement : cette étude plaide en faveur de l'allaitement dans la prise en compte du risque associé de cancer du sein particulièrement en cas d'antécédents familiaux (Stuebe *et al.*, 2009).

⇒ Concernant la nutrition, le programme national nutrition et santé (PNNS) détermine les objectifs nutritionnels pour toute la population définis ci-après :

- consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés sous n'importe quelle forme.
- augmenter les aliments à base de calcium.
- diminuer la part de lipides.
- augmenter la part des glucides complexes : fibres.
- limiter la consommation d'alcool.
- réduire la cholestérolémie.
- diminuer la tension artérielle : la consommation de sel doit être réduite.
- pratiquer une activité physique d'au moins 30 minutes par jour et limiter les activités sédentaires.
- réduire le surpoids et l'obésité : en 2007 pour la France, 31 à 32 % de la population étaient en surpoids et 12 à 17 % étaient déclarés obèses (Dixsaut *et al.*, 2009).

Les paramètres corporels sont basés à partir de l'IMC qui est calculé en divisant le poids en kg sur la taille en m². L'IMC doit être compris entre 18,5 et 24,5. En dessous de ce seuil, l'individu est classé en stade de maigreur et au dessus de ce seuil en stade d'obésité (modérée : 30-34,9, sévère : 35-39,9 et morbide : > 40).

En tant que professionnel de santé, il existe un certain nombre de conseils en terme de prévention primaire pour tous cancers confondus : avoir une alimentation équilibrée et diversifiée (penser aux fibres) et souligner l'importance de l'activité physique régulière en l'adaptant aux profils des patients.

Pour toutes informations, il existe des outils pour les professionnels de santé : guides alimentaires, synthèse du PNNS, guides alimentaires et logiciels de suivi.

Le Tableau II récapitule le lien entre facteurs de risque (hormis l'âge) et la multiplication du risque relatif :

Tableau II : Facteurs de risque de survenue de cancers du sein (Cutuli *et al.*, 2009)

Facteurs de risque	Multiplication du RR
<i>Génétiques : mutations</i>	
- BRCA 1	5
- BRCA 2	3
<i>Antécédents familiaux de CS</i>	
- mère	1,8
- sœur	2,5
- mère et sœur	5,6
<i>Histologiques</i>	
- hyperplasie simple	1,3
- hyperplasie atypique	4,3
- néoplasie lobulaire <i>in situ</i>	8-10
<i>Endocriniens</i>	
- puberté précoce (< 12 ans)	1,2-1,5
- ménopause tardive (> 55 ans)	1,5-1,2
- première grossesse tardive (> 35 ans)	1,3-2,2
<i>Autres facteurs</i>	
- densité osseuse élevée	2
- densité mammaire élevée	2-3
- irradiations ionisantes avant 30 ans (maladie de Hodgkin)	2-3

La synthèse faite par l'Académie nationale de médecine en janvier 2008 concernant le cancer du sein aboutit à la publication de 7 recommandations (Dixsaut *et al.*, 2009) :

- supprimer les facteurs de risque avérés et évitables.
- limiter les traitements hormonaux de la ménopause.
- faciliter l'effet protecteur d'une première grossesse précoce.
- encourager l'allaitement au sein.
- améliorer l'évaluation des risques individuels de cancer du sein.
- chimioprévention antitumorale pour les femmes à haut risque.
- davantage de recherche nécessaire dans tous les cas.

L'actualisation de septembre 2008 recommande en plus de supprimer tout cancérigène potentiel de notre environnement.

Le Tableau III permet de synthétiser les effets délétères et protecteurs toutes localisations de cancers confondues.

**Tableau III : Relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers
(WCRF/AICR, 2007)**

Augmentation du risque de cancers		Diminution du risque de cancers	
Facteurs alimentaires /nutritionnels	Localisation	Facteurs alimentaires /nutritionnels	Localisation
<i>Surpoids et obésité</i>	œsophage	<i>Activité physique</i>	côlon-rectum
	pancréas		sein (postménopause)
	côlon-rectum		endomètre
	sein (postménopause)	<i>Fruits</i>	bouche
	endomètre		pharynx
	rein		larynx
<i>Boissons alcoolisées</i>	bouche		œsophage
	pharynx		poumon
	larynx		estomac
	œsophage	<i>Légumes non féculents</i>	bouche
	côlon-rectum (homme)		pharynx
	sein		larynx
<i>Viandes rouges</i>	côlon-rectum		œsophage
<i>Charcuteries</i>	côlon-rectum		estomac
<i>β-carotène</i>	poumon	<i>Fibres</i>	côlon-rectum
		<i>Allaitement</i>	sein

1.4 Epidémiologie

a) Incidences françaises et européennes des cancers

En 2010, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) dénombre 357 700 nouveaux cas de cancers avec un sex-ratio de 56 % pour les hommes contre 44 % chez les femmes. Les quatre premières localisations restent la prostate, le sein, le côlon-rectum et le poumon.

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus commune en Europe et la plus meurtrière.

b) Incidence et prévalence du cancer du sein

Pour prendre conscience de son importance, voici quelques chiffres récents au niveau français sur son épidémiologie.

La fréquence du cancer du sein est d'environ 35,7 % en France.

L'incidence est de 52 600 en 2010 en France (101,5/100 000 femmes) dont 75 % chez les femmes de plus de 50 ans. En Europe, elle était de 421 000 en 2008 (Ferlay *et al.*, 2008).

Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme : ensuite viennent le cancer colorectal (18 900 nouveaux cas en 2010) et le cancer du poumon (10 000).

L'âge médian est de 61 ans. Le cancer du sein représente 75 % des cancers après ménopause. De plus, la prévalence (nombre total de cas) est de 136 000 alors qu'elle est de 91 000 pour le cancer colorectal et de 83 000 pour le cancer de la prostate.

c) Mortalité liée aux cancers du sein

D'après les statistiques de l'InVS, le nombre de décès imputés au cancer du sein en 2010 est de 11 300 dont 4 000 chez des femmes de moins de 65 ans. D'autre part, le cancer du sein représente 18,2 % des décès par cancer chez la femme.

En Europe, le taux de mortalité était de 129 000 en 2008 (Ferlay *et al.*, 2008).

Sur le territoire français, c'est dans la région du Nord que la mortalité par cancer du sein est la plus élevée (Dixsaut *et al.*, 2009).

La mortalité du cancer du sein en France a baissé de 0,4 % entre 1985 et 2010 contrairement au cancer du poumon qui se révèle en constante augmentation. Les survies relatives à 1 an et 5 ans sont respectivement de 97 % et 85 % (InVS).

L'observation de la figure 10 conduit à plusieurs remarques : premièrement, l'incidence du cancer du sein est en augmentation croissante : cette augmentation n'est pas étrangère au programme du dépistage et à ses progrès. Dans une seconde mesure, cette hausse de nouveaux cas de cancers du sein n'est pas associée à une augmentation de mortalité. Au contraire, les cancers du sein sont détectés plus tôt et les traitements sont d'autant plus efficaces.

d) Cancer du sein chez l'homme

Le cancer du sein chez l'homme équivaut à un cancer du sein chez la fille pré-pubertaire et par conséquent, il ne représente qu'1 % de l'ensemble des cancers du sein. Cependant, le pronostic est le même que chez la femme (Roussane, 2004).

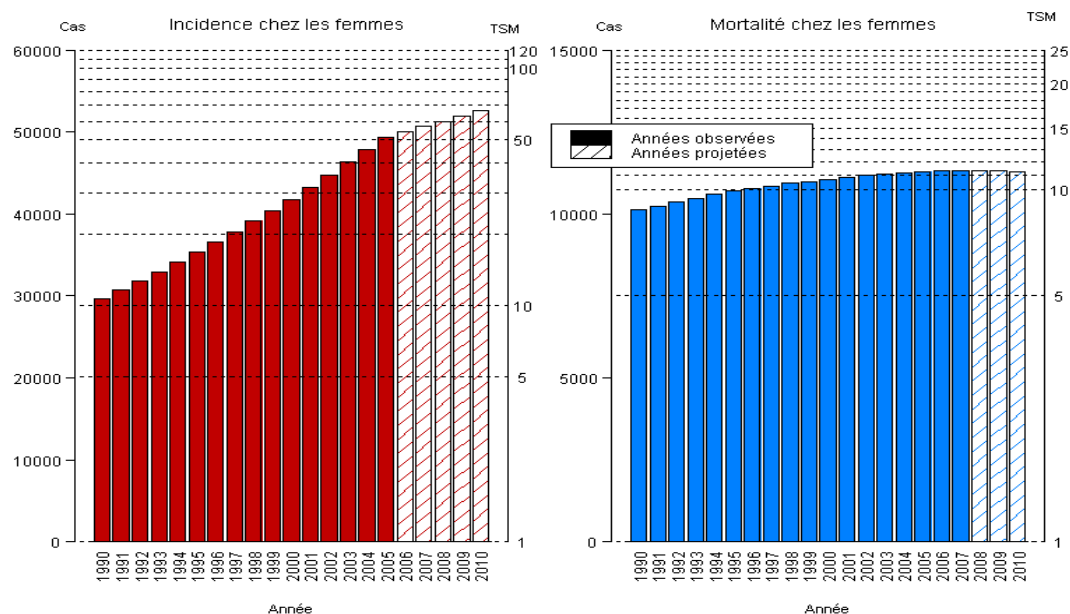


Figure 10 : Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France sur une échelle logarithmique (extrait d'invs.sante.fr)

1.5. Diagnostic et dépistage

Actuellement, il est possible de détecter une tumeur du sein très précocement, moins d'un centimètre de diamètre, grâce à la mammographie et par un suivi régulier. Le dépistage par la mammographie permet donc d'accroître les chances de guérison du cancer.

La suspicion de cancer du sein peut être évoquée dans plusieurs contextes :

- découverte de signes cliniques par la patiente.
- consultation médicale : par le médecin généraliste ou le gynécologue qui pratiqueront des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic.
- surveillance d'un cancer du sein traité.

a) Signes cliniques

Toute anomalie récente d'un sein doit attirer l'attention.

Les signes cliniques qui doivent amener la patiente à consulter son médecin sont :

- une nouvelle grosseur au sein ou à l'aisselle.
- un écoulement par le mamelon.
- une douleur dans le sein.
- un aspect anormal de la peau du sein et de l'aréole : crevasses, pigmentations.

L'examen physique par le médecin comprend une inspection et une palpation des seins. Il se déroule en décubitus dorsal avec le bras relevé du côté du sein à examiner. Les seins sont plus étalés et donc plus simples à palper. S'il y a présence d'une tumeur palpable, le médecin peut évaluer sa taille.

L'examen s'accompagne aussi de la palpation des ganglions situés près du sein pour déterminer une présence d'adénopathie.

En cas de suspicion de cancer du sein, le médecin dispose d'outils tels que la mammographie, l'échographie, la ponction, la biopsie et le dosage de marqueurs.

En règle générale, sur 5 grosseurs examinées, une seule est cancéreuse. Tout ceci rappelle l'intérêt de la précocité de la détection.

b) Mammographie

La mammographie est une technique d'imagerie permettant d'obtenir des clichés du tissu mammaire (figure 11). C'est l'examen radiologique de référence dans le dépistage du cancer du sein.

Deux clichés par sein sous deux incidences différentes sont réalisés (face et oblique). La durée de l'examen ne dépasse pas 15 minutes.

Il existe deux types de mammographies : numérique et analogique.



Figure 11 : Déroulement d'une mammographie et clichés
(extrait d'e-cancer.fr et cancer-sein.net)

La mammographie permet de dépister des tumeurs passées inaperçues à la palpation. Cependant, elle ne permet pas de discerner un caractère bénin d'un caractère malin.

Statistiquement, pour les femmes de plus de 50 ans, la sensibilité de l'examen, définie comme le rapport entre le nombre de patientes présentant un résultat pathologique et le nombre total de patientes atteintes, est de 66 à 90 %.

La spécificité, quant à elle, est établie par le rapport entre le nombre de patientes présentant un résultat normal et le nombre total de patientes saines est d'environ 95 %.

Enfin, la valeur prédictive positive qui se définit comme la probabilité d'existence du cancer si le cliché est anormal, est inférieure à 12 % (Cutuli *et al.*, 2009).

Les radiologues peuvent observer des microcalcifications : ce sont des dépôts calciques tissulaires d'un diamètre souvent compris entre 0,2 et 0,5 mm. La classification de Le Gal permet de classer les microcalcifications du type 1 (bénin) au type 5 (malin).

Le risque de carcinome est plus élevé si les microcalcifications sont nombreuses (>10), groupées (une dizaine dans une zone inférieure à 5 mm) ou polymorphes (Méric, 2007).

Pour classer la lésion, les radiologues utilisent la classification de BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) de l'ACR (*American College of Radiology*) qui comprend 5 groupes (Tableau IV).

Tableau IV : Classification des anomalies mammographiques de l'ACR
(extrait d'un document de l'INCA)

ACR 0	en attente (second avis, investigations complémentaires)
ACR 1	mammographie normale
ACR 2	anomalie bénigne ne nécessitant pas de surveillance ni d'examen complémentaire
ACR 3	anomalie probablement bénigne avec surveillance conseillée (6 mois)
ACR 4	anomalie indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique
ACR 5	anomalie évocatrice de cancer

La mammographie s'avère être la technique de référence pour le dépistage du cancer du sein mais elle a ses limites du fait du principe de l'imagerie par projection : pour les seins denses, la valeur prédictive positive et la sensibilité sont diminuées.

c) Echographie mammaire

Elle explore le sein grâce à des ultrasons et aide à localiser l'anomalie pour guider un prélèvement ou reconnaître un kyste liquidien.

L'examen échographique des seins est réalisé avec une sonde linéaire à haute fréquence.

La patiente se trouve en décubitus légèrement controlatéral par rapport au sein examiné pour que celui-ci s'étale sur le grill costal. Le bras est relevé au-dessus de la tête pour dégager le quadrant supéro-externe et le prolongement axillaire du sein.

Parfois il est utile d'interposer entre la sonde et le sein un matériel transsonique, pour une meilleure visualisation.

L'exploration de la région rétromamelonnaire peut être facilitée par du gel de transmission pour éviter des ombres acoustiques gênantes.

Le cancer du sein se définit typiquement comme une lésion hypoéchogène, irrégulière, à grand axe vertical avec atténuation postérieure (cône d'ombre).

d) Prélèvements

L'étape qui suit l'examen clinique et les techniques d'imagerie est l'examen microscopique de prélèvements de cellules ou de tissus situés dans l'anomalie : il s'agit de l'examen anatomopathologique. Seul cet examen affirme ou élimine le diagnostic de cancer.

Il existe deux types de prélèvements indiqués dans le cancer du sein : la ponction cytologique et la biopsie. Ces examens peuvent être au besoin guidés par échographie ou mammographie.

La ponction cytologique :

Elle consiste en l'aspiration des cellules dans l'anomalie histologique et à leur étude sur microscope.

Une fois que l'extrémité de l'aiguille est au centre de la lésion, l'opération consiste à aspirer le liquide, à prélever du matériel ou à assurer la vidange d'une lésion kystique.

L'étalement du matériel prélevé se fait sur des lames. La fixation est fonction des techniques de coloration. Il est possible d'effectuer des ponctions dans les ganglions axillaires.

Cette technique ne permet pas de poser seule le diagnostic de cancer.

Les biopsies :

Des fragments de tissus au niveau de la tumeur sont prélevés sous anesthésie locale (figure 12). Dans un second temps, un examen histologique est réalisé sous microscope au laboratoire.

Le diagnostic de certitude est posé par l'analyse cytologique d'une biopsie.



Figure 12 : Biopsie d'un tissu mammaire
(extrait de medicalimages.allrefer.com)

Il existe deux types de biopsies :

- la microbiopsie réalisée à l'aide d'une aiguille fine pour prélever quelques fragments tissulaires.

L'anesthésie locale est nécessaire car le médecin procède à une incision de quelques millimètres. Le médecin peut s'orienter à l'aide de la mammographie : c'est le principe de la microbiopsie sous stéréotaxie.

L'examen est réalisé en une vingtaine de minutes et un pansement compressif est appliqué pour éviter l'apparition d'hématome.

- la macrobiopsie permet de prélever des fragments tissulaires plus volumineux. Elle ne nécessite qu'une seule ponction mais permet, en laissant la sonde en place, de recueillir plusieurs prélèvements. Deux systèmes de macrobiopsie sont disponibles, le Mammotome[®] étant le plus répandu.

L'examen se fait en position allongée sur le dos lorsque le repérage est échographique ou en position allongée sur le ventre lorsque le repérage est radiologique. Cette technique est utilisée lorsque l'anomalie visible sur la mammographie n'est pas palpable. C'est pour cela qu'un guidage mammographique (sous stéréotaxie) s'avère nécessaire.

Elle nécessite également une petite incision (5 à 10 mm) sous anesthésie locale. L'examen est plus long que la microbiopsie (30 minutes en moyenne) mais les modalités après l'acte restent les mêmes.

e) Examens sanguins

Les cellules tumorales peuvent libérer dans la circulation des molécules spécifiques appelées biomarqueurs tumoraux. Ils n'ont pas d'utilité pour objectiver l'existence d'un cancer mais sont utiles pour donner des renseignements sur l'évolution de la maladie (signes de rechute).

f) Autres examens

Le repérage de métastases fait appel à d'autres techniques d'imagerie telles que le scanner, l'échographie hépatique ou pulmonaire, l'IRM cérébrale et la scintigraphie osseuse.

En pratique, la démarche diagnostique en cancérologie est d'abord l'utilisation d'un ou plusieurs outils tels que l'examen clinique, l'imagerie (mammographie) et la biologie pour converger ensuite vers l'histologie qui est la seule à poser le diagnostic officiel (figure 13).

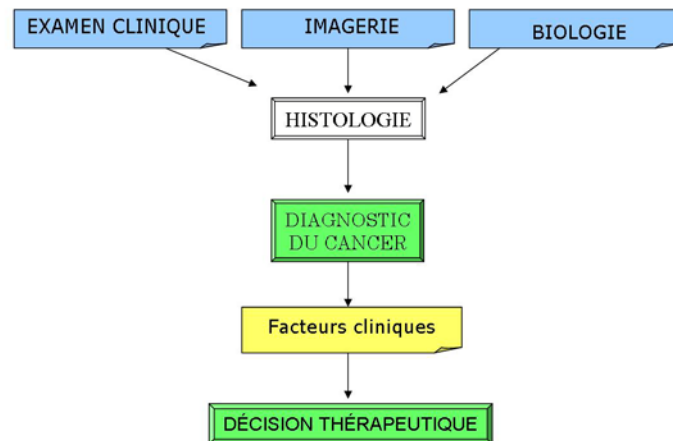


Figure 13 : Démarche diagnostique en cancérologie

g) Dépistage

Un dépistage permet de détecter un cancer avant qu'il ne se traduise cliniquement chez la patiente. Une détection précoce signifie une prise en charge précoce et souvent moins lourde et accroît les chances de guérison.

L'examen utilisé pour dépister le cancer du sein est la mammographie.

Les recommandations actuelles prévoient qu'après 30 ans, les femmes doivent se rendre au moins une fois par an chez leur généraliste ou gynécologue pour une surveillance mammaire. Les praticiens conseillent d'effectuer une auto-palpation tous les six mois.

Il existe deux types de dépistage :

- le dépistage individuel concerne le médecin et sa patiente. Son objectif reste d'améliorer l'état de santé de la patiente. Mais avec le recul, le coût apparaît élevé en regard des années de vies gagnées pour la population.

- le dépistage de masse : son but est d'améliorer en terme de facteurs coût/efficacité l'état de santé de la population en positivant la survie par cancer du sein.

A partir de 50 ans et jusqu'à 74 ans, la réalisation d'une mammographie est conseillée tous les 2 ans (programme national de dépistage du cancer du sein). Environ 75 % des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans. Ce résultat explique la pertinence de la tranche d'âge inclus dans le dépistage de masse.

Ce programme s'adresse aux femmes à risque moyen de cancer du sein.



Figure 14 : Affiches pour le dépistage du cancer du sein (Assurance Maladie)

Les essais randomisés montrent que le dépistage permet de diminuer de 25 à 30 % la mortalité par cancer du sein. Pour que la réduction de mortalité soit significative, le taux de participation des femmes doit être d'au moins 70 % (Dixsaut *et al.*, 2009).

Les organismes sociaux *via* les professionnels de santé et les médias informent la population de l'existence du programme de dépistage (figure 14). Des renseignements sur le programme national de dépistage sont aussi disponibles par des associations : Ligue contre le Cancer, Europadonna par exemple...

Les patientes peuvent contacter le radiologue qu'elles souhaitent à condition qu'il soit habilité par l'Assurance Maladie.

A l'issue de la consultation, les clichés sont envoyés au centre de dépistage départemental où un second radiologue les analysera.

La seconde lecture permet un diagnostic de meilleure qualité et le résultat définitif est transmis à la patiente par courrier sous quinzaine.

Pour les femmes à haut risque (antécédent de cancer du sein et prédisposition familiale), un dépistage génétique peut être proposé par l'oncogénéticien avec une analyse des gènes *BRCA* 1 et 2, des mammographies voire une chirurgie prophylactique (mammectomie) mais jamais avant 30 ans et avec un délai de 6 mois de réflexion.

Ces patientes optent à 90 % pour la surveillance par mammographie (Eisinger *et al.*, 2004).

D'après les données de l'InVS, les taux de participation avoisinent les 45 % en 2005 avec 6,6 cancers pour 1000 femmes dépistées dont 31 % de cancers invasifs de moins de 10 mm.

Les taux de participation sur le territoire s'avèrent hétérogènes (figure 15) : le dépistage dans l'ouest de la France affiche les meilleurs résultats alors que l'Ile de France, la Corse et la Guyane restent en retrait.

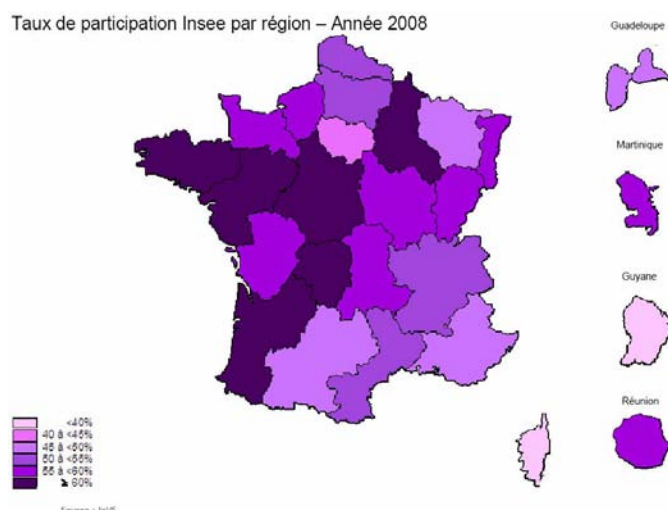


Figure 15 : Taux de participation au programme de dépistage du cancer du sein en 2008
(d'après Dixsaut *et al.*, 2009)

1.6. Outils de classification du cancer du sein

Le but de ces outils est de donner des indications sur le pronostic, d'aider le clinicien pour la stratégie thérapeutique, d'évaluer la réponse au traitement et de faciliter les échanges entre les intervenants médicaux.

Les facteurs cliniques et biologiques classés par ordre d'importance décroissante sont le statut ganglionnaire, la taille tumorale (ces paramètres permettent l'obtention du stade TNM), le grade SBR, la présence de récepteurs hormonaux, l'âge et la surexpression de HER2.

De plus, les patientes jeunes ont un pronostic défavorable.

Le statut ganglionnaire, facteur pronostique le plus fort, associé à la taille tumorale permet de prédire la survie à 5 ans de manière précise.

Exemple (Méric, 2007) :

=> pour une tumeur < 0,5 cm et sans ganglion touché : taux de survie à 5 ans égale à 99 %.

=> pour une tumeur > 5 cm et avec plus de 3 ganglions touchés : taux de survie à 5 ans : 45 %

1.6.1. Classification TNM

Cette classification a l'intérêt de déterminer l'extension de la tumeur.

Les trois types d'extensions sont :

- locale : la tumeur touche seulement l'organe.
- régionale : la tumeur parvient à toucher les relais ganglionnaires.
- générale : d'autres organes sont atteints par dissémination hématogène ou pleurale : foie, poumon, cerveau : le cancer est dit métastatique.

La classification TNM est un système international de classification des tumeurs malignes défini par les trois lettres :

- T : « *Tumor* » renseigne sur l'extension locale.
- N : « *Node* » signifiant ganglion, évalue les adénopathies régionales.
- M : « *Metastasis* » pour désigner la présence de métastases le cas échéant.

Avant tout traitement sont définis les TNM cliniques cTNM et radiologiques uTNM.

Après chirurgie, est déterminé le TNM histologique pTNM correspondant au stade anatomopathologique post-chirurgical.

La classification TNM n'est pas figée dans le temps. La version de 2002 est détaillée ci-après (figure 16) :

T : Tumeur

Le T est défini par l'extension locale de la tumeur c'est-à-dire la taille de la tumeur pour les seins.

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur.
- T0 : tumeur indétectable (non palpable).
- Tis : tumeur *in situ* (carcinome intracanalair, carcinome lobulaire ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable).
- T1, 2, 3, 4 : selon la taille de la tumeur ou de l'extension locale.
 - T1 : tumeur inférieure à 2 cm.
 - T2 : tumeur entre 2 et 5 cm.
 - T3 : tumeur de plus de 5 cm.
 - T4 : tumeur de toute taille fixée soit à la peau soit à la paroi thoracique.
- cas particulier : T4d : cancer inflammatoire.

N : Atteinte ganglionnaire

- Nx : renseignements insuffisants (par exemple si les ganglions sont déjà enlevés chirurgicalement).
- N1, 2, 3 : selon le nombre, le siège, l'extension locale, la taille ou la fixation.
 - N0 : aucun signe d'atteinte ganglionnaire.
 - N1 : atteinte ganglionnaire axillaire non fixée.
 - N2 : atteinte ganglionnaire axillaire fixée.
 - N3 : atteinte mammaire interne.

Lors de la mastectomie, la technique du ganglion sentinelle permet dans certains cas d'éviter le curage axillaire. En effet, lors du repérage du premier relais ganglionnaire, il est réalisé une exérèse suivie d'une analyse anatomopathologique (voir chapitre sur le curage axillaire).

Deux cas de figures sont possibles :

- le ganglion est normal : les autres ganglions sont laissés en place pour diminuer la morbidité.
- le ganglion est cancéreux : il y a un risque de métastase et le curage peut être indiqué.

M : Atteinte métastatique

- Mx : renseignements insuffisants.
- M0 : absence de métastases à distance.
- M1 : présence de métastases à distance.

Exemples : métastases osseuses, métastases hépatiques.

La classification TNM peut être classée elle-même en stades IUCC :

- 0 : Tis N0 M0
- I : T1 N0 M0
- IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
- IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
- IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
- IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
- IIIC : T0 à T4 N3 M0
- IV : T0 à T4 N0 à N3 M1

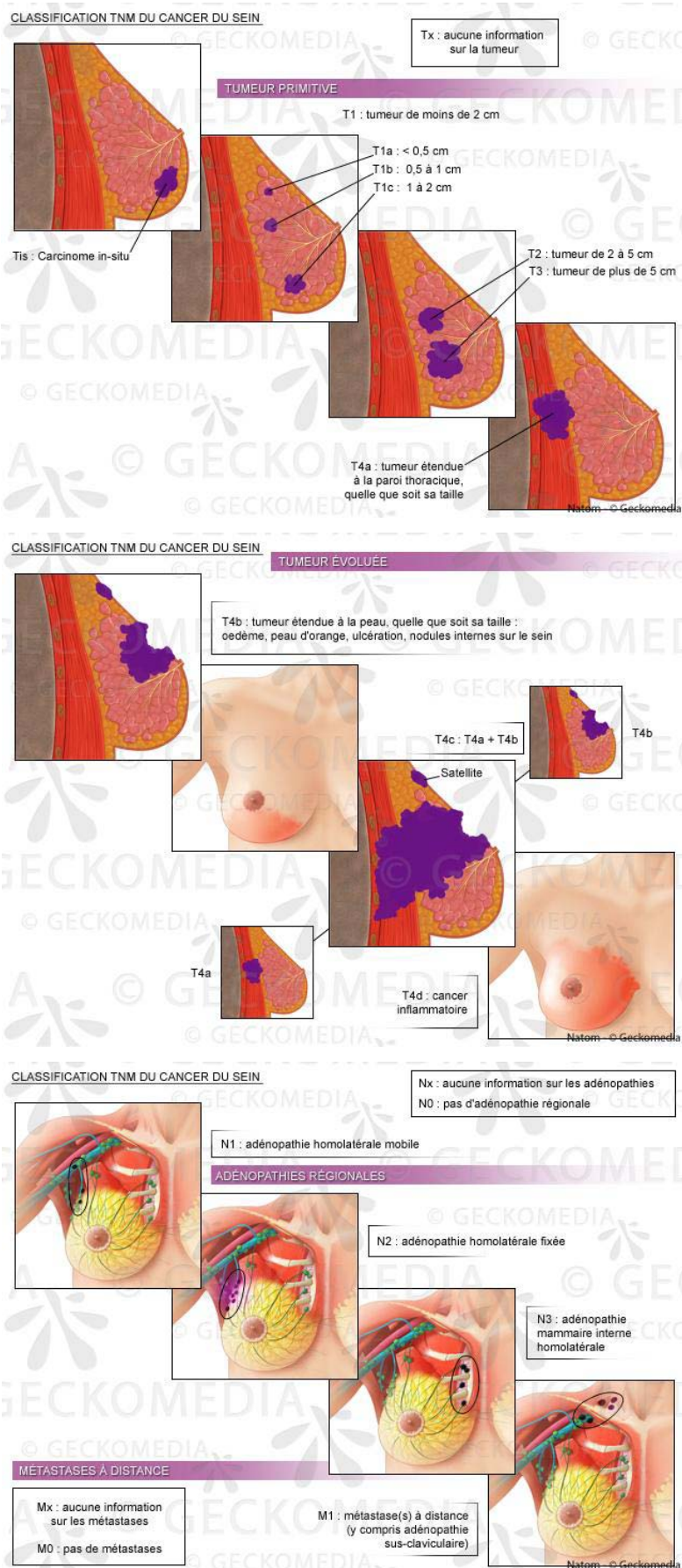


Figure 16 : Classification TNM du cancer du sein (extrait de natomshop.fr)

1.6.2. Degré d'agressivité des cellules : SBR¹

Certaines caractéristiques histologiques ont une forte valeur pronostique. Le score SBR est basé sur la différenciation, la morphologie nucléaire et la richesse en mitoses des carcinomes canauxiaux infiltrants.

Chaque paramètre est noté sur une échelle de 1 à 3 : en fonction du score global, les différents stades sont appelés SBR I, SBR II et SBR III (voir figure 17).

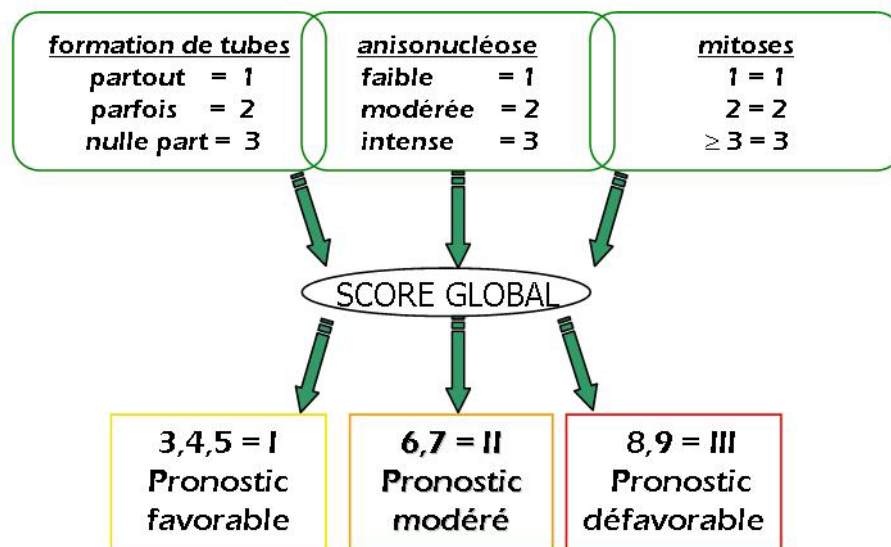


Figure 17 : Logigramme du classement SBR
(d'après oncolor.org)

1.6.3. Sensibilité aux hormones sexuelles

La présence de récepteurs hormonaux est à la fois un facteur pronostique et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie. Les récepteurs hormonaux sont dosés sur des fragments tissulaires tumoraux.

Les types de dosage sont :

- par radioligand : technique isotopique de liaison avec une dose traçante d'hormone radioactive sur des extraits nucléaires (quantitative).
- immunohistochimie (standard actuel) : sur coupes histologiques ou fragments tissulaires (semi-quantitatif). Les résultats sont donnés en pourcentage de cellules marquées.

¹ Scarff, Bloom et Richardson

Les deux cas de figures sont :

- les récepteurs aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) sont absents du tissu tumoral : la tumeur est dite RE et RP négatives (RE- RP-).

- le marquage aux récepteurs est supérieur à 10 % des cellules : la tumeur est classée hormonosensible (RE+ RP+) : l'hormonothérapie est indiquée uniquement pour les cancers du sein hormonosensibles.

Le double intérêt du dosage des récepteurs hormonaux est :

- thérapeutique : 70 à 80 % des tumeurs RE+ RP+ répondent à une hormonothérapie même si 5 à 10 % des RE- RP- répondent aussi.

- pronostique : une absence de récepteurs est corrélée à un mauvais pronostic (valeur pronostique à court terme).

En considérant tous ces facteurs pronostiques, des groupes pronostiques ont été établis (Méric, 2007) :

- Bas risque : N-, pT < 2 cm, grade I SBR, absence d'embolies vasculaires, HER2 négatif, âge > 35 ans.

- Risque intermédiaire :

- N-, pT < 2 cm, grade II ou III SBR, HER2 surexprimé ou âge > 35 ans.

- N+ et HER2 négatif.

- Haut risque :

- N+ < 3 et HER2 surexprimé.

- N+ > 4.

1.7. Principaux traitements

Les traitements du cancer du sein consistent en la suppression de toutes les cellules cancéreuses. Les objectifs des traitements sont de guérir la patiente, réduire le risque de rechute, augmenter la durée de vie voire améliorer la qualité de vie.

Le choix du traitement est lié aux facteurs propres de chaque patiente : type de cancer, stade d'évolution, localisation de la tumeur, aspect et agressivité des cellules cancéreuses et sensibilité aux hormones.

L'âge, l'état de santé et les antécédents médicochirurgicaux gardent aussi une importance pour le traitement, tout comme l'avis de la patiente qui peut refuser un traitement.

En plus du traitement, la patiente peut bénéficier d'un accompagnement psychologique ainsi que ses proches.

En ce qui concerne les traitements, l'oncologue peut utiliser un type de traitement (monothérapie) ou plus souvent en associer plusieurs : polythérapie.

Pour ce faire, les traitements proposés sont évalués par l'équipe de professionnels de santé dans des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP).

Les traitements médicaux sont classés en trois catégories (figure 18) :

- chirurgicaux : mastectomie partielle ou totale, curage axillaire.
- ionisants : radiothérapie, curiethérapie.
- médicamenteux : chimiothérapie cytotoxique, hormonothérapie, thérapie ciblée.

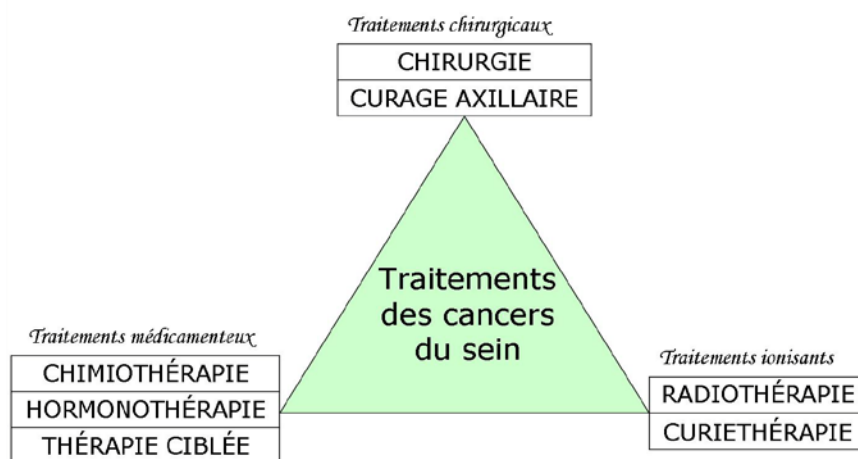


Figure 18 : Traitements utilisés dans le cancer du sein

1.7.1. Traitements chirurgicaux

a) La chirurgie

C'est le traitement le plus ancien du cancer du sein : il s'agit d'une exérèse de la tumeur.

Les objectifs de la chirurgie du cancer du sein sont d'abord d'enlever la tumeur et de conserver voire restaurer la forme du sein mais aussi de confirmer le diagnostic en précisant le stade d'évolution et d'analyser les ganglions proches de la tumeur.

Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice et la mastectomie totale. La patiente bénéficie toujours d'un délai de réflexion et peut refuser une mastectomie totale.

- Chirurgie conservatrice

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une tumorectomie au niveau du sein tout en conservant le tissu mammaire sain. C'est une mastectomie partielle.

Le chirurgien pratique une exérèse de la tumeur avec une marge de tissu autour pour limiter le risque de récurrence (figure 19). Dans la majorité des cas, le mamelon et l'aréole sont conservés.

De plus, un curage axillaire peut être associé dans certains cas (figure 19) : le chirurgien prélève une dizaine de ganglions lymphatiques sous l'aisselle.

Cette technique de chirurgie s'accompagne d'une radiothérapie.

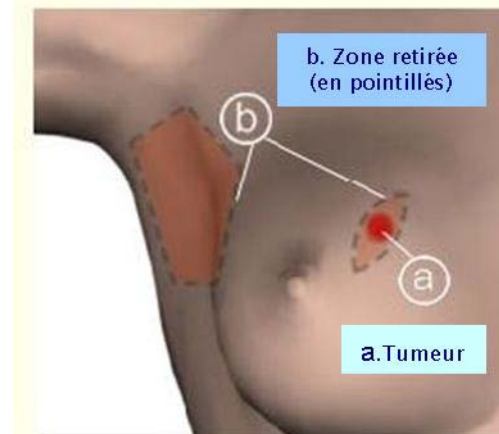


Figure 19 : Chirurgie conservatrice dans le cancer du sein
(extrait de cancer-sein.fr)

Cette chirurgie n'exclut jamais totalement le risque de récurrence.

Parfois, le médecin propose une chimiothérapie avant l'opération (chimiothérapie néoadjuvante) pour diminuer le volume de la tumeur et envisager une chirurgie conservatrice.

- Mastectomie totale

La glande mammaire est retirée dans son intégralité : il s'agit d'une ablation totale du sein (figure 20).

Le médecin proposera à sa patiente une prothèse mammaire externe ou une reconstruction.

Comme pour la chirurgie conservatrice, un curage axillaire est réalisé.

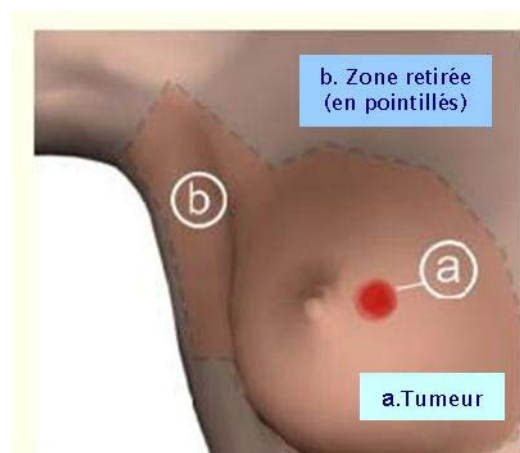


Figure 20 : Mastectomie totale (extrait de cancer-sein.fr)

Les indications de cette chirurgie lourde sont :

- une tumeur volumineuse sans possibilité de chimiothérapie néoadjuvante.
- un sein contenant plusieurs tumeurs.
- une contre-indication à la radiothérapie.
- une récurrence de cancer du sein.
- un cancer susceptible de s'étendre.

Pour les femmes à haut risque, il peut être question de chirurgie prophylactique c'est-à-dire une mastectomie sans notion de tumeur mammaire. Mais comme déjà expliqué auparavant, c'est plutôt la surveillance par mammographie qui est préférée par ces femmes.

Dans la majorité des cas de cancer du sein, la mastectomie est évitée c'est-à-dire que le chirurgien choisit de conserver la glande mammaire.

Les principales complications sont des réactions locales sur la cicatrice avec des hématomes ou des infections. Ces complications sont corrélées à certains facteurs tels que l'âge, l'obésité, voire un traitement anticoagulant.

Le sein est un symbole de féminité et sa perte déforme l'image de la femme et provoque des retentissements sur tous les domaines de la vie : familial, social, professionnel et surtout psychologique.

Le chirurgien a le rôle d'expliquer les différents recours à la mastectomie et la patiente choisit ce qui lui paraît le plus approprié.

La prothèse mammaire externe est une prothèse qui se met et s'enlève facilement. Il existe des soutiens-gorge et des maillots adaptés pour celle-ci. Il peut s'agir d'une solution temporaire avant la reconstruction.

La notion de reconstruction doit être réfléchie par la patiente : elle est réalisée immédiatement après la mastectomie ou de façon générale, elle se fait après la fin du traitement (un an après la fin de la radiothérapie). Cela permet à la patiente d'avoir le temps d'accepter l'ablation et de faire le deuil de son sein. Il existe deux techniques de reconstruction différentes : la mise en place d'une prothèse interne et la reconstruction autologue (lambeaux musculo-cutanés).

b) Le curage axillaire

La possibilité de passage de cancer infiltrant vers les ganglions lymphatiques axillaires explique la nécessité du curage axillaire. Cette chirurgie est réalisée au cours de l'opération du sein : elle est moins étendue qu'auparavant et respecte les vaisseaux lymphatiques situés à proximité. En effet, une courte incision est faite dans l'aisselle pour prélever les ganglions et les analyser.

La technique du ganglion sentinelle est utilisée dans le cas de tumeurs de petite taille avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire.

Les ganglions axillaires sont les premiers ganglions à être envahis par les cellules cancéreuses du fait de leur localisation anatomique d'où leur nom de sentinelle. La technique consiste en l'injection d'un traceur (bleu patenté ou dérivé radioactif atoxique) dans l'aréole. Le produit est drainé dans le système lymphatique et se concentre dans les premiers ganglions axillaires. Grâce à la scintigraphie, le chirurgien repère ces ganglions et peut les prélever. Après analyse histologique négative, le curage axillaire peut être évité et par conséquent ses complications également. En revanche, si les ganglions se révèlent positifs, le curage axillaire est effectué soit pendant l'opération du sein soit ultérieurement.

La complication la plus fréquente est le lymphœdème du bras opéré. Elle a tendance à diminuer grâce aux nouveaux protocoles chirurgicaux et au drainage lymphatique par kinésithérapie.

Le traitement consiste à la fois au drainage manuel et à la contention par des bandages réducteurs utilisés spécialement pour cette indication.

1.7.2. Traitements ionisants

a) La radiothérapie

Le principe est d'irradier la patiente avec une source d'électrons et de photons. Les effets sont de deux types :

- action directe : mort cellulaire par ionisation de l'ADN et de l'ARN.
- action indirecte : apoptose par radiolyse de l'eau.

La radiothérapie est souvent proposée environ 3 à 6 semaines après une chirurgie mammaire (radiothérapie post-opératoire). Elle se déroule en séances journalières de quelques minutes (figure 21).

Elle est préconisée de préférence avant la reconstruction du sein. L'efficacité de la radiothérapie reste la même suivant les différents modèles de prothèses.

En résumé, la radiothérapie du cancer du sein se décompose en :

- irradiation mammaire :

- sein : systématique après traitement conservateur.
- paroi thoracique après mastectomie et en cas de risque élevé de rechute.

- irradiation des aires ganglionnaires : elle est indiquée pour les carcinomes infiltrants avec envahissement axillaire.

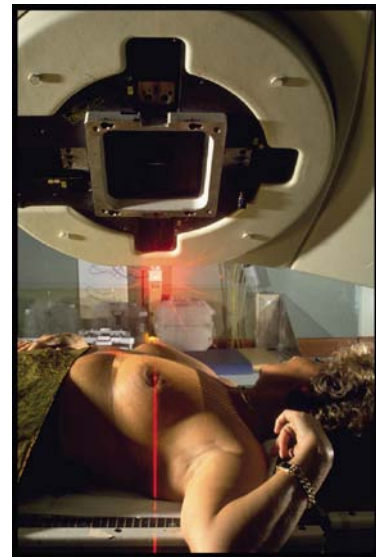


Figure 21 : Séance de radiothérapie (extrait de cancer.be)

Pour certaines patientes, le traitement est une radiothérapie exclusive en cas de contre-indication de la chirurgie ou en cas de cancer inflammatoire.

Les rayons atteignent les cellules cancéreuses mais aussi celles qui sont saines. Ce phénomène explique l'apparition d'effets secondaires. Ces derniers se décomposent en effets immédiats et retardés (séquelles). Les symptômes les plus décrits sont l'érythème de la peau, l'œdème du sein ou de l'œsophage et le lymphœdème.

La radiothérapie et la chirurgie sont des traitements locaux du cancer.

b) La curiethérapie

Des fils d'iridium ou de césium radioactifs sont placés directement dans la zone à traiter. La curiethérapie peut être utilisée en ambulatoire ou bien nécessiter une hospitalisation.

Il faut tout d'abord implanter les sources radioactives dans la tumeur, si nécessaire sous anesthésie. Puis la patiente doit rester dans une chambre isolée durant le temps du traitement. Après le retrait des sources radioactives, la patiente peut rentrer à son domicile.

La curiethérapie est utilisée en complément d'une radiothérapie externe post-opératoire ou en seul traitement post-chirurgical. Les risques pour l'entourage sont jugés inexistantes, les rayonnements émis étant très peu pénétrants et sont quasiment tous arrêtés par le corps.

1.7.3. Traitements médicamenteux

a) La chimiothérapie cytotoxique

Elle consiste en l'administration de molécules cytotoxiques par voie générale. Chaque cancer a ses particularités et nécessite une adaptation de chimiothérapie.

Les chimiothérapies sont classées en :

- chimiothérapie curative : elle constitue la pierre angulaire du traitement.
- chimiothérapie adjuvante : elle est prescrite après le traitement principal (chirurgie ou radiothérapie). Elle est proposée lorsque le cancer présente des risques de récurrences. Elle est dite néoadjuvante quand son but est de réduire la taille de la tumeur pour éviter la mastectomie totale.
- chimiothérapie palliative : elle améliore le confort des patients et prolonge la survie.

Le médecin peut proposer à la patiente de participer à une étude clinique qui a pour but d'évaluer un nouveau traitement. Des milliers de patientes sont incluses pour constituer deux groupes homogènes (randomisation) : l'un reçoit le traitement standard voire un placebo et l'autre le nouveau médicament.

La douleur est un facteur important à prendre en compte et les cliniciens ont à disposition un arsenal d'antalgiques classés en 3 paliers, dont les plus puissants sont les dérivés morphiniques.

Les molécules utilisées en chimiothérapie cytotoxique entraînent différents effets secondaires plus ou moins prononcés. Ils peuvent être prévenus ou corrigés en associant à la chimiothérapie par exemple des antiémétiques (sétrons) et des corticoïdes contre les nausées et des facteurs de croissance hématopoïétiques contre la pancytopenie.

L'alopécie très redoutée des patientes cancéreuses peut être prévenue par le port d'un casque réfrigéré.

En cancérologie, il existe plusieurs médicaments de chimiothérapie dont les essais cliniques ont montré que certains avaient une action synergique ensemble. Ces associations de médicaments anticancéreux (polychimiothérapie) sont classées en protocoles.

Il existe de nombreux protocoles utilisés dans le cancer du sein dont la plupart sont réalisés avec des médicaments appartenant à la classe des anthracyclines comme l'épirubicine et à celle des taxanes comme le docétaxel.

Les schémas d'administration diffèrent d'un protocole à l'autre mais en général, ils incluent 4 à 6 cures, ce qui représentent la durée optimale. En effet, en dessous de 4 cures, la chimiothérapie cytotoxique est moins efficace et supérieure à 6 cures, elle n'apporte pas de bénéfice.

Exemple de protocole : FEC 100-TAXOTERE® : il comprend l'association du 5-FU (F), du Cyclophosphamide (C) et de l'Epirubicine (E). Trois cures de FEC puis trois cures Docétaxel TAXOTERE® sont réalisées toutes les trois semaines.

Le plus souvent, la chimiothérapie anticancéreuse nécessite la pose d'une voie veineuse centrale avec parfois la mise d'une chambre implantable.

Son indication et le choix du traitement sont discutés en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements.

La chimiothérapie adjuvante n'est indiquée qu'en cas de facteurs de mauvais pronostic identifiés (référentiel HAS de 2010).

Elle peut être associée avec une thérapie ciblée ou une hormonothérapie suivant les paramètres de réponse aux traitements.

b) La thérapie ciblée

20 à 30 % des cancers primitifs du sein surexpriment des récepteurs HER2 (Erb2). HER2 est un facteur de croissance cellulaire. Le trastuzumab HERCEPTIN® bloque le récepteur HER2 et ainsi stoppe la prolifération de la cellule (voir figure 22). Il est indiqué dans les cancers du sein infiltrants avec surexpression de HER2.

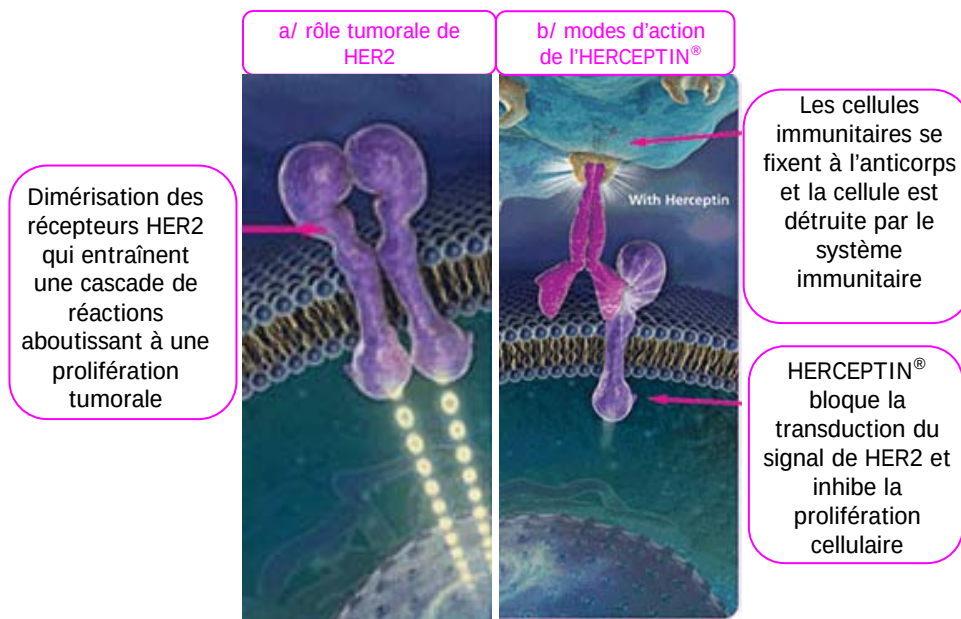


Figure 22 : Mécanisme d'action de l'HERCEPTIN®
(extrait de genes.com)

Il peut être utilisé après une radiothérapie ou une chimiothérapie anticancéreuse adjuvante. Le traitement dure environ un an.

Il est administré à l'aide d'une perfusion intraveineuse ou dans un site implantable. Les patientes sont surveillées pendant la perfusion et le traitement est arrêté en cas de fièvre et de frissons. Les cures varient d'une par semaine à une toutes les trois semaines.

Le trastuzumab peut être responsable de troubles cardiaques ce qui oblige les patientes à être surveillées par un cardiologue.

c) L'hormonothérapie

Dans le cadre de la thèse, c'est le traitement qui va nous intéresser le plus car le tamoxifène appartient à cette classe.

L'hormonothérapie arrive souvent en complément des autres traitements principaux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) : c'est un traitement adjuvant.

Une tumeur hormonodépendante a une grande probabilité de répondre à un traitement hormonal du cancer du sein.

Pour déterminer l'hormonodépendance d'un tissu, les taux des récepteurs hormonaux à l'estrogène (RE) et à la progestérone (RP) sont dosés.

Une tumeur qui ne possède ni RE ni RP, n'a pas d'indication à recevoir un traitement hormonal. Les cancers du sein hormonodépendants varient selon les publications de 2/3 (De Crémoux, 2008) à 80 % des cancers du sein (Cutuli *et al.*, 2009).

Dans la majorité des cas, la tumeur hormonodépendante garde son statut pendant et après le traitement. Mais il reste possible à une tumeur de perdre son hormonodépendance au cours du traitement.

Les différentes classes de médicaments d'hormonothérapie sont indiquées dans la figure 23 : ils sont classés en anti-estrogènes comme le tamoxifène, en inhibiteurs d'aromatase et en supprimeurs d'activité ovarienne tels que les analogues de la LH-RH et les progestatifs (figure 23).

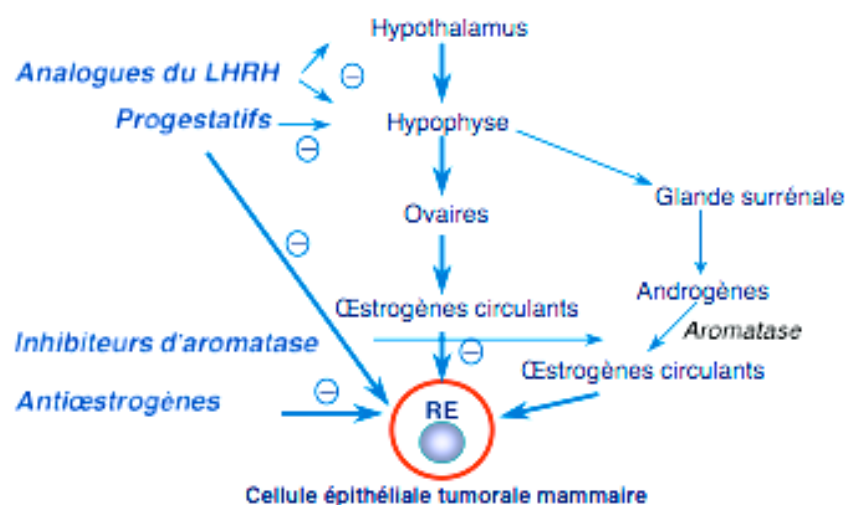


Figure 23 : Cibles des médicaments en hormonothérapie
(De Crémoux, 2008)

L'hormonothérapie ainsi que la chimiothérapie sont des traitements administrés par voie générale.

La suppression ovarienne

Elle peut se dérouler de façon chirurgicale ou médicamenteuse (hormonothérapie proprement dite). Elle inclut un blocage de production des estrogènes des ovaires. Elle est indiquée chez les femmes non ménopausées et provoque une aménorrhée.

→ Suppression ovarienne chirurgicale : le chirurgien procède à une ovariectomie par laparotomie (incision de la paroi abdominale et du péritoine) ou par coelioscopie (introduction d'un endoscope *via* la paroi abdominale ou le cul-de-sac de Douglas). Il en résulte une ménopause artificielle mais définitive.

Le fonctionnement des ovaires peut être stoppé par la radiothérapie : la production d'estrogènes s'arrête dans les mois suivants et cette suppression est également irréversible.

→ Suppression ovarienne chimique : elle consiste en l'administration d'analogues de l'hormone LH-RH (ou GnRH) (hors AMM). Cette hormone hypothalamique stimule la production estrogénique *via* l'hypophyse (figure 23).

L'inhibition de sécrétions d'estrogènes par les ovaires est expliquée par une dose élevée et continue d'analogues qui provoquent un rétrocontrôle négatif.

Elle est réservée aux femmes non ménopausées et est parfois associée au tamoxifène.

À la fin du traitement médicamenteux, si la patiente n'est pas ménopausée, les ovaires reprennent leur fonctionnement.

Les effets dus à la suppression ovarienne sont les mêmes signes retrouvés à la ménopause : bouffées de chaleur avec sueurs et fragilité de la trame osseuse avec un risque d'ostéoporose notamment.

Les deux classes de médicaments d'hormonothérapie les plus utilisées de nos jours sont les inhibiteurs d'aromatase et les anti-estrogènes.

Les inhibiteurs d'aromatase

Suivant la structure chimique, les inhibiteurs d'aromatase sont classés en :

- Type 1 : structure stéroïdienne.
 - Exemestane AROMASINE®
- Type 2 : structure non stéroïdienne.
 - Anastrozole ARIMIDEX®
 - Létrozole FEMARA®

Leur mode d'action est le blocage de la production d'estrogènes à partir d'androgènes.

L'aromatase est l'enzyme qui catalyse cette réaction. Elle se trouve dans le tissu graisseux notamment.

Chez les femmes ménopausées, la glande surrénale produit les androgènes. Comme les ovaires ne fonctionnent plus, la principale source d'estrogènes intervient par cette voie. Les inhibiteurs d'aromatase entraînent donc la suppression des estrogènes dans l'organisme. Ils entraînent aussi une baisse des estrogènes au niveau de la tumeur mammaire d'où leur intérêt dans cette thérapeutique.

D'après certaines publications, il serait justifié de prescrire en première intention chez la femme ménopausée, des inhibiteurs d'aromatase (anastrozole) en traitement adjuvant ou séquentiel (après le tamoxifène) (Goss, 2003). Cependant, ils n'ont pas d'indication avant la ménopause.

Les anti-aromatases n'entraînent que peu d'effets secondaires. Néanmoins, il est conseillé de surveiller la décalcification osseuse avec un examen ostéodensitométrique.

La prescription d'une supplémentation quotidienne de calcium et de vitamine D peut être nécessaire.

Les anti-estrogènes

Ils sont eux-mêmes classés en :

- SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulators*
 - 1^{ère} génération : tamoxifène NOLVADEX[®]
 - 2^{nde} génération : raloxifène EVISTA[®] OPTRUMA[®]
- SEEM : *Selective Estrogen Enzyme Modulators*

Le tamoxifène intervient dans ce type de traitement en bloquant l'effet des estrogènes sur les cellules (voir mécanisme d'action du tamoxifène, page 93).

La durée d'un traitement hormonal adjuvant par le tamoxifène est fixée à 5 ans. Mais il semblerait qu'il y ait un bénéfice à relayer le tamoxifène avec un inhibiteur de l'aromatase pendant une durée plus longue.

Pour le cancer du sein métastatique, le traitement est prescrit tant qu'il est efficace et bien toléré.

À côté de la molécule d'intérêt le tamoxifène, le raloxifène est quant à lui, utilisé dans l'ostéoporose.

Actuellement, l'hormonothérapie se compose de trois traitements importants : la suppression ovarienne (analogues de LH-RH), le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase.

Pour résumer, l'hormonothérapie est un traitement utilisé dans les formes adjuvantes et métastatiques de cancers du sein hormonosensibles. Pour les cancers précoces, le tamoxifène et la suppression ovarienne sont les traitements hormonaux de référence.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont indiqués en première ligne dans les cancers du sein après la ménopause reléguant le tamoxifène en seconde ligne.

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'association entre inhibiteur d'aromatase et suppression ovarienne d'une part, le traitement séquentiel inhibiteur de l'aromatase avec le tamoxifène d'autre part et enfin pour déterminer la durée la plus adaptée pour l'hormonothérapie (Delozier, 2004).

1.7.8. Les protocoles de traitements

Au final, les traitements du cancer du sein sont décidés en RCP et en schématisant, les différents protocoles sont :

- traitements adjuvants post-chirurgie :

- o Chimiothérapie réservée aux patientes à haut risque de rechute.

- o Radiothérapie du sein (en cas de tumorectomie) ou de la paroi (si mastectomie et risque de rechute). L'irradiation des aires ganglionnaires n'est réalisée que si tumeur N+ axillaire.

- o Hormonothérapie si tumeur RH+.

- o HERCEPTIN® : une thérapie ciblant le récepteur HER2 n'est indiquée qu'en association avec une chimiothérapie (sans anthracycline), et en cas de surexpression de HER2.

- traitements palliatifs (métastases) : aucune guérison possible mais amélioration de la qualité de vie :

- o Hormonothérapie : réservée aux patientes RH+.

- o Chimiothérapie : en cas d'échec de l'hormonothérapie.

La figure 24 synthétise les différents protocoles de traitements du cancer du sein selon un référentiel de l'HAS datant de 2010.

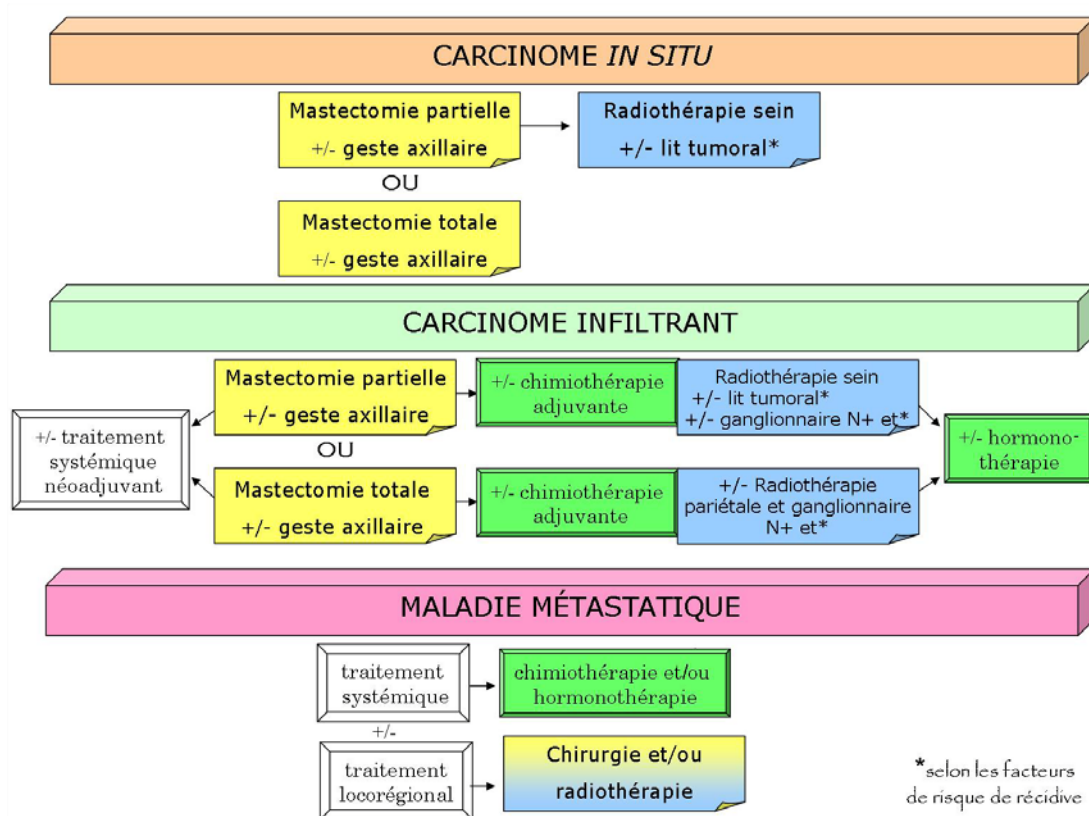


Figure 24 : Principes de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein
(extrait du Guide ALD 30 « Cancer du sein » de l'HAS)

1.7.4. Surveillance après traitement

L'intérêt de la surveillance s'inscrit à différents niveaux :

- principalement, elle recherche les signes de récurrences.
- le médecin évalue l'efficacité de la thérapie : il contrôle l'aspect esthétique de l'opération. Il s'informe sur l'apparition de certains effets secondaires et prescrit des traitements adaptés à ceux-là.
- la surveillance permet un suivi de la patiente pour veiller à ce qu'elle retrouve une réinsertion affective et professionnelle avec un équilibre psychologique.

Le risque de récurrence varie selon le type de cancer et son stade d'évolution au moment du diagnostic. Les récurrences surviennent en majorité dans les cinq années qui suivent le traitement.

Une surveillance régulière (clinique et mammographique) après le traitement est nécessaire pour détecter les signes d'une éventuelle rechute.

Une mammographie annuelle est mise en place pour les femmes traitées par chirurgie conservatrice.

Les visites médicales sont à conseiller tous les six mois puis tous les ans après 5 ans. Elles se déroulent avec un interrogatoire où la patiente exprime son ressenti sur sa santé et un examen physique pour surveiller les deux seins et les ganglions.

En cas de présence de signes anormaux, d'autres examens complémentaires peuvent être prescrits comme une scintigraphie osseuse, une échographie hépatique ou des analyses de sang. À l'aide de ces dernières, des marqueurs tumoraux sont dosés comme le CA 15-3. C'est une molécule présente dans les globules de graisse du lait maternel. Elle est utilisée pour détecter une éventuelle rechute mais se révèle peu spécifique. La rechute est confirmée par des examens plus poussés.

Actuellement, dans la plupart des cas de cancer du sein, il n'y a pas de récurrence.

Cette première partie a permis de situer le rôle de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein. À côté des trois traitements les plus couramment utilisés : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie cytotoxique, l'hormonothérapie permet une alternative thérapeutique en inhibant l'action d'hormones.

Elle reste exclusivement indiquée pour les femmes présentant des tumeurs hormonosensibles. L'efficacité est réelle sur un certain nombre de patientes et justifie son utilisation comme traitement adjuvant.

Cependant, des effets indésirables ont été décrits et il a été démontré l'existence d'une variabilité interindividuelle qui sera expliquée en détail dans la seconde partie.

PARTIE II

LE TAMOXIFÈNE

La seconde partie concerne davantage l'étude du tamoxifène. Dans un premier temps, il sera question d'expliquer les causes de variabilité de réponse à un traitement en s'intéressant à la métabolisation et à la pharmacogénétique. Le chapitre suivant sera entièrement consacré au tamoxifène et à toutes ses propriétés en insistant sur la voie de métabolisation.

Après avoir étudié tous les éléments concernant la métabolisation du tamoxifène et les causes de variabilité de la réponse à un médicament, nous analyserons différentes études sur l'efficacité du tamoxifène suivant les statuts enzymatiques et les interactions médicamenteuses.

A / VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE AU TAMOXIFÈNE

1. Rappels sur la métabolisation

Le devenir du médicament dans l'organisme comprend trois phases :

- o la phase pharmaceutique dure de l'administration du médicament jusqu'à sa désintégration ou dissolution suivant la forme galénique.
- o la phase pharmacocinétique est définie par le schéma ADME : l'Absorption correspond à l'arrivée du médicament dans le compartiment sanguin. C'est ensuite l'étape de Distribution où il peut agir sur son récepteur, se fixer sur des protéines plasmatiques ou s'accumuler dans l'organisme. La Métabolisation est un processus visant à faciliter l'Élimination du médicament par voie urinaire qui est la voie principale d'élimination. Une autre voie d'élimination est la voie digestive comprenant les médicaments non résorbés *per os*, ceux excrétés du sang vers le tube digestif (rôle des glycoprotéines P) et surtout les métabolites conjugués par voie biliaire.

- o la phase pharmacodynamique étudie l'effet pharmacologique du principe actif sur sa cible aussi bien thérapeutique que toxique.

Cette partie permet d'introduire des notions à propos de la métabolisation : il sera question du rôle du foie, des deux phases de la métabolisation, des enzymes impliquées dans ce processus et des facteurs de variations de celles-ci. L'intérêt de ce chapitre est de comprendre la responsabilité des enzymes de biotransformation dans l'efficacité d'un médicament.

1.1. Rôle du Foie

a) Anatomie

Le foie est la glande la plus volumineuse du corps et du point de vue anatomique, il est situé dans la partie supérieure de la cavité abdominale. Il occupe l'hypochondre droit et une partie de la région épigastrique et s'étend dans l'hypochondre gauche. Il est formé de deux lobes, droit et gauche, séparés par l'insertion du ligament falciforme (Waugh et Grant, 2004).

b) Vascularisation

L'apport sanguin est double (figure 25) :

- o la veine porte, formée de l'union de la veine splénique et de la veine mésentérique supérieure, apporte au foie le sang de la rate et du tube digestif (75 à 80 %) et son débit avoisine 1,1 L de sang par minute.
- o l'artère hépatique, branche du tronc cœliaque, apporte au foie du sang artériel. Le débit est respectivement de 350 mL de sang par minute (Lüllman et Mohr, 1998).

Le sang apporte au foie des nutriments mais aussi des xénobiotiques (des médicaments, des toxiques comme l'alcool et des toxines bactériennes).

Puis le sang quitte le foie par trois veines sus-hépatiques principales qui viennent s'aboucher dans la veine cave inférieure.

La vascularisation importante du foie fait du carrefour hépatique une zone d'échange majeure.

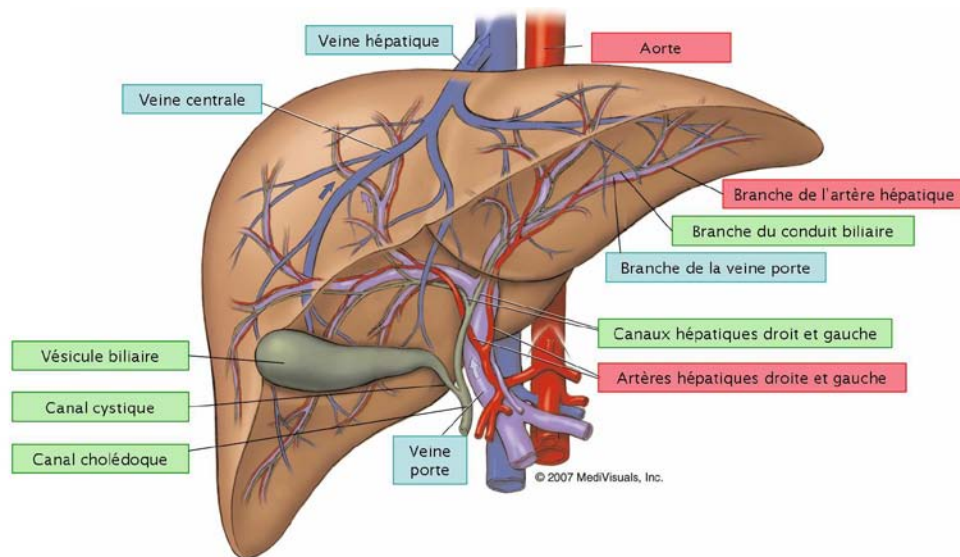


Figure 25 : Anatomie du foie (extrait d'arizonatransplant.com)

c) Les hépatocytes

Les lobes hépatiques sont constitués de lobules eux-mêmes formés par les hépatocytes, disposés par paire dans des travées irradiant d'une veine centrale (figure 26). Entre ces colonnes de cellules se trouvent des sinusoides où transite du sang provenant de la veine porte et de l'artère hépatique. Au niveau des hépatocytes, il existe une double organisation : d'un côté, le sang apporte les nutriments, le dioxygène et les xénobiotiques et dans l'autre sens circule la bile.

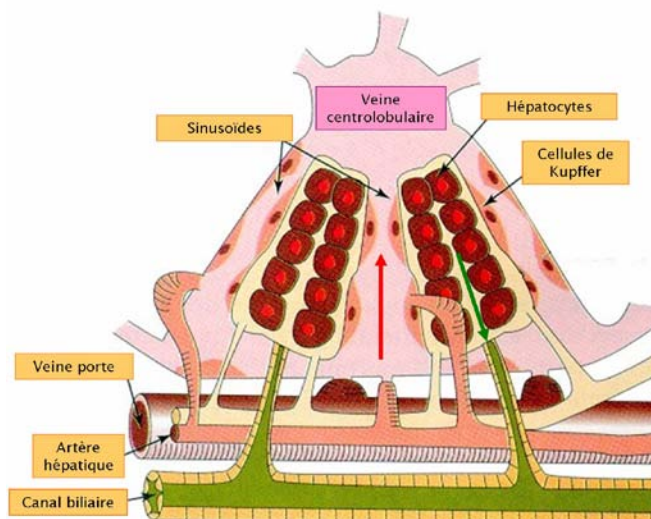


Figure 26 : Lobule hépatique (extrait d'enjoylongerhealth.com)

Le sang drainé par les sinusoides arrive dans la veine centrolobulaire qui forme progressivement des grosses veines pour aboutir aux veines hépatiques.

d) Physiologie hépatique

En plus d'intervenir dans divers métabolismes (glucidique, lipidique, calcique, azoté), le foie reste le principal site de biotransformation des xénobiotiques avant leur élimination.

Les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans ces réactions situées au niveau des mitochondries et des membranes des réticulum endoplasmiques lisses et rugueux.

De nombreux organes autres que le foie peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : les reins, les poumons, les intestins...

e) Cycle entérohépatique (figure 27)

Après métabolisation par les hépatocytes (étapes 1, 2 et 3), la grande majorité des médicaments sont ensuite éliminés.

Cependant il existe une alternative à l'élimination pour certains composés : certains métabolites conjugués sont excrétés dans la bile et *via* le cholédoque, ils rejoignent l'intestin grêle (4).

Environ 5 % des sels biliaires sont éliminés dans les selles alors que 95 % des sels biliaires sont réabsorbés (5). Le cycle reprend comme à la première étape.

Le cycle entérohépatique augmente alors la durée de l'effet du médicament.

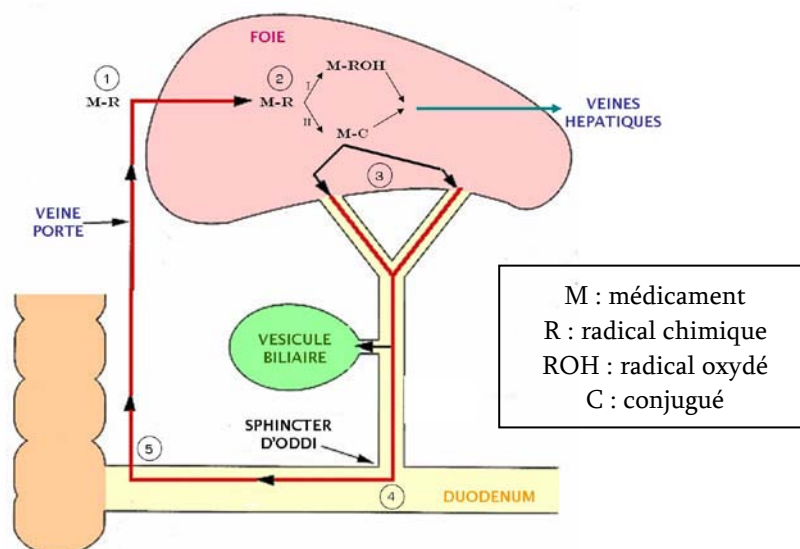


Figure 27 : Cycle entérohépatique

1.2. Principes de la biotransformation

Le catabolisme des médicaments s'effectue principalement par l'intermédiaire de systèmes enzymatiques : ceux qui participent à la physiologie et ceux qui dégradent les molécules étrangères.

L'administration à un organisme d'un xénobiotique, c'est-à-dire d'une molécule exogène, entraîne des mécanismes de biotransformation pour l'éliminer hors de l'organisme. Ces transformations sont à considérer comme une réaction de défense pour ainsi obtenir un composé non toxique facile à éliminer.

En fait, les organismes vivants ont su très vite, au cours de l'évolution, développer des mécanismes d'élimination des molécules étrangères.

Les biotransformations sont inégales vis-à-vis des médicaments :

- certaines fractions du médicament ne subissent pas de biotransformations et sont éliminés en l'état : ce sont des molécules déjà hydrosolubles et sans fonction possédant une réactivité chimique.

- à l'inverse, le médicament peut être entièrement détruit, ses atomes étant éliminés sous forme de gaz carbonique pour le carbone, d'eau pour l'oxygène et d'ammoniac pour l'azote.

- mais en majorité, les médicaments sont métabolisés et donnent un ou plusieurs métabolites, ceux-ci pouvant être eux-mêmes métabolisés.

Les métabolites étant susceptibles d'être nombreux et les conjugaisons multiples, la biotransformation aboutit à un tableau d'une grande complexité d'où il est compliqué d'identifier tous les métabolites. Cependant, une à deux voies de métabolisation prédominent pour chaque médicament.

Les biotransformations peuvent être classés en deux classes :

- les réactions de phase I dites de fonctionnalisation comprenant des oxydations, des hydroxylations, des réductions et des hydrolyses.

- les réactions de phase II dites de conjugaison consistant en l'ajout d'une molécule endogène sur le xénobiotique ou sur ses métabolites.

Ces différentes réactions sont la glucuronoconjugaison, la sulfoconjugaison, la glycyliconjugaison, l'acétylconjugaison, la conjugaison mercapturique, la méthylation et la trans-sulfuration.

La finalité du processus de métabolisation est de conduire à la formation de molécules hydrosolubles donc facilement éliminables par les milieux aqueux (voie urinaire, salive, sueur) ou plus volatiles (respiration).

La figure 28 représente la voie de métabolisation : au départ, le médicament est pris en charge par des enzymes de phase I et/ou des enzymes de conjugaison en vue de modifier sa structure chimique en rendant davantage hydrosolubles les dérivés du médicament.

La composition de ces deux phases aboutit à quatre types de molécules : le médicament intact, des métabolites libres (phase I), le médicament conjugué (phase II), des métabolites conjugués (phases I et II).

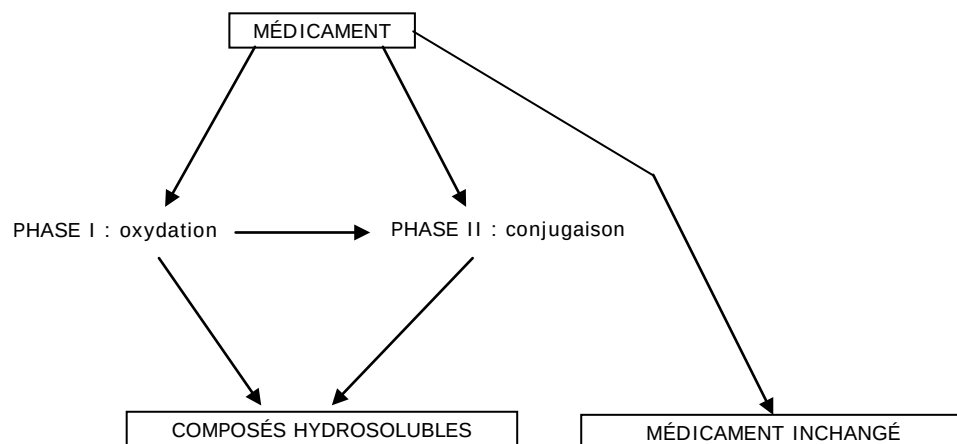


Figure 28 : Schéma simplifié de la métabolisation

Le métabolite formé peut être plus actif, inactif ou plus toxique, peut avoir les mêmes propriétés pharmacologiques ou se comporter comme un antagoniste :

- le plus souvent, les métabolites formés deviennent inactifs (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale.

L'augmentation de l'hydrosolubilité modifie l'aptitude de la substance à s'introduire dans les cellules et facilite l'élimination hors de l'organisme.

- le métabolite formé peut être pharmacologiquement actif (processus d'activation). Il contribue à l'action thérapeutique du produit. Son pouvoir est plus ou moins grand par rapport au composé initial.

Lorsque le médicament administré est inactif et que son métabolite est actif, le médicament prend le nom de prodrogue ou de promédicament.

- le métabolite formé peut être toxique pour l'organisme car doué d'une forte réactivité cellulaire.

Le Tableau V reprend les modifications de propriétés d'un médicament par la métabolisation.

Tableau V : Conséquences des biotransformations

Molécule-mère	Métabolites	Exemples
active	inactifs	propranolol
active	actifs > molécule-mère	tamoxifène
active	toxiques	paracétamol
inactive (promédicament)	actifs	IEC

En somme, chaque métabolite d'un médicament doit être considéré comme une molécule à part entière avec ses propres données pharmacocinétiques souvent indépendantes de la molécule-mère.

Ces réactions sont toutes spécifiques et sous l'étroite dépendance d'enzymes : les variants différents de ces enzymes expliquent les différences de métabolisation entre les espèces mais aussi entre les individus d'une même espèce.

Il est possible de classer les enzymes de biotransformations en :

- enzymes microsomiales sur le réticulum endoplasmique : elles sont situées dans le foie mais aussi dans les lymphocytes, le placenta, la peau, les poumons, les reins et la muqueuse intestinale.

Les enzymes représentées sont des réductases, des oxydases à fonctions multiples (MFO) comme le cytochrome P450, des hydroxylases et des déméthylases. Les médicaments doivent être suffisamment lipophiles pour atteindre le réticulum endoplasmique lisse.

- enzymes non microsomiales présentes dans le cytosol, la mitochondrie et la membrane cellulaire (foie majoritairement mais aussi poumon, rein, tube digestif, terminaisons nerveuses et plasma) : il existe les déshydrogénases, les estérases, les amidases, les mono-amines oxydases A et B (MAO) et les transférases dont les catécholamines O-méthyltransférases (COMT) qui catalysent des réactions concernant des neuromédiateurs tels que l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

Néanmoins, certaines réactions se déroulent sans intervention enzymatique : par exemple, une hydrolyse en milieu acide.

1.3. Les réactions de phase I

C'est une étape d'oxydation, d'hydroxylation ou de désalkylation conduisant soit à l'élimination de composés suffisamment hydrosolubles soit à une étape de transition avant les réactions de phase II. Cette étape est appelée aussi la phase de fonctionnalisation.

De manière générale, la phase I n'est pas une étape obligatoire : certaines molécules subissent directement des réactions de phase II.

La phase I comporte :

⇒ des réactions où l'oxydation apparaît :

- o N-oxydations : $R1-NH-R2 \rightarrow R1-NOH-R2$
- o S-oxydations : $R1-S-R2 \rightarrow R1-SO-R2$
- o Hydroxylations : $RCH \rightarrow RCOH$

⇒ des réactions où la fixation d'un atome d'oxygène n'est qu'une étape intermédiaire :

- o N-déalkylation
- o O-déalkylation

Les métabolites ainsi formés se voient constitués de groupements fonctionnels tels qu'hydroxyles (-OH), amines (-NH₂) ou carboxyles (-COOH) qui pourront être par la suite conjugués dans les réactions de phase II ou directement éliminés par voie rénale.

Les hydrolyses, les réductions et les hydroxylation conduisent généralement à des composés moins toxiques contrairement aux oxydations qui entraînent une hausse de toxicité. En effet, la réaction de fonctionnalisation est responsable de la formation d'intermédiaires réactifs toxiques mais pris en charge par les enzymes de phase II.

Les intermédiaires provoquent des dégâts cellulaires par fixation sur la membrane plasmique, sur les protéines et sur l'ADN ou par création d'espèces actives de l'O₂.

Les circonstances de formation d'intermédiaires toxiques associées à des dégâts cellulaires sont dues à une quantité trop élevée de xénobiotiques, à la présence d'un activateur enzymatique de phase I ou à un déficit des groupements donneurs des enzymes de phase II.

Les enzymes intervenant dans la réaction de fonctionnalisation sont les mono-oxygénases du cytochrome P450, les autres oxygénases, les déshydrogénases, les réductases et les hydrolases.

Les hydrolyses peuvent avoir lieu aussi bien dans les organes tels que le foie, les reins, les intestins, les poumons ou dans le plasma. Elles sont catalysées par des enzymes non spécifiques nommées hydrolases.

Les oxydations, quant à elle, font intervenir des mono-oxygénases comme les cytochromes P450. Ces enzymes se situent préférentiellement dans le foie (microsomes) mais elles peuvent se retrouver dans les intestins, les reins et les poumons.

1.4. Les Cytochromes P450

a) Rôles

Les cytochromes P450, autrement dénommés CYP, sont des enzymes ubiquitaires qui interviennent dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes.

Ils interviennent dans la biosynthèse et le métabolisme des stérols (vitamine D, acides biliaires, hormones stéroïdiennes), dans le métabolisme des acides gras et des eicosanoïdes (thromboxane, prostaglandines, leucotriènes) et dans les oxydations des xénobiotiques.

b) Nomenclature

Leur dénomination CYP450 s'explique par le fait que l'absorption maximale de ces enzymes est de 450 nm.

Les CYP450 font partie d'une « super famille » et se répartissent en familles génétiques (1 à 4), en sous-familles (A à F), en groupe (1 à 20) et par variants alléliques.

Exemple : CYP2D6*4

2 —→ famille génétique

D —→ sous-famille

6 —→ groupe

*4 → variant allélique

Il existe 74 familles répertoriées dont 12 sont communes aux mammifères. Les CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4 sont impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques chez l'Homme.

c) Structure chimique

Les cytochromes P450 sont des complexes enzymatiques constitués de plusieurs éléments :

- une hémoprotéine : le noyau hème est constitué d'une ferroprotéine à atome de fer.
- une enzyme réductrice : la cytochrome P450 réductase renfermant des cofacteurs flaviniques : la flavine mononucléotide (FMN) et la flavine adénine dinucléotide (FAD).
- des phospholipides pour assurer la cohésion du complexe enzymatique.

La figure 29 illustre la structure tridimensionnelle d'un CYP2D6 : les hélices *alpha* sont présentées en bleu alors que les feuillets *bêta* sont schématisés en flèches mauves. Le noyau hémique est au centre de la structure.

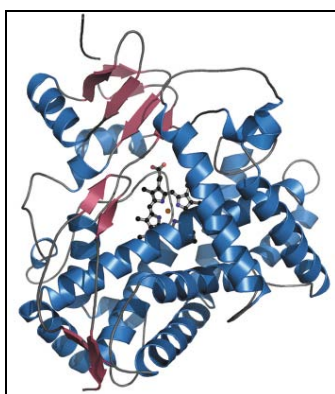


Figure 29 : Structure tridimensionnelle du CYP2D6
(extrait d'esrf.eu)

d) Réactions enzymatiques

Les cytochromes P450 catalysent les réactions d'oxydation faisant intervenir l'oxygène et le NADPH. D'un point de vue mécanistique, les changements de degré d'oxydoréduction de l'atome de fer sont à l'origine des oxydations catalysées par les cytochromes P450 (figure 30). En effet, la cytochrome P450 réductase prélève deux électrons à une flavoprotéine réduite. Ensuite, il y a un transfert de ces électrons au substrat qui s'oxyde. La flavoprotéine récupère ses électrons grâce au NADPH, H^+ (figure 30).

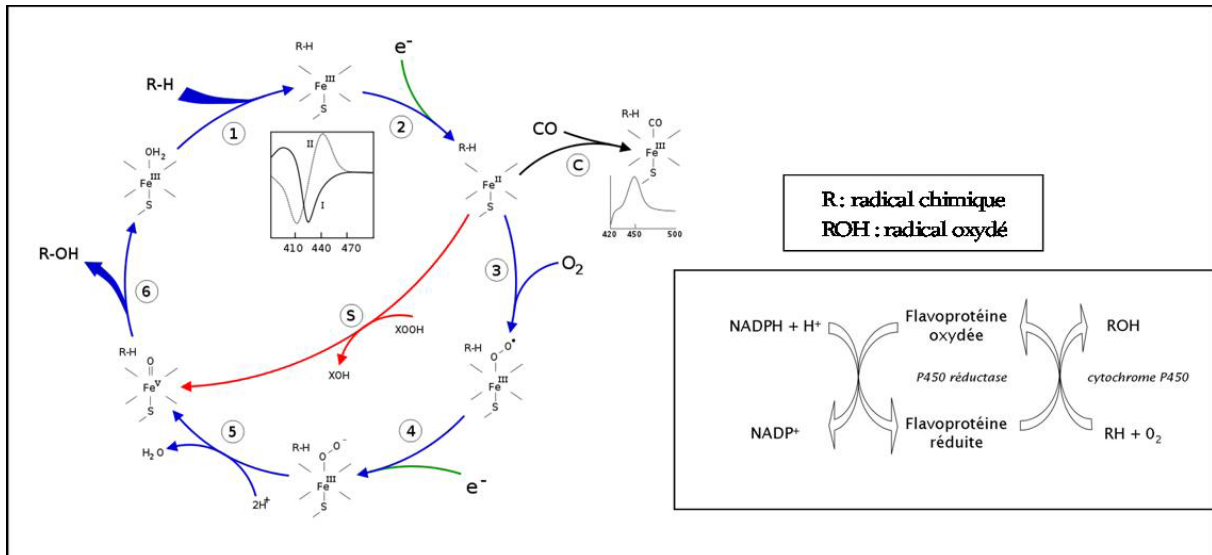


Figure 30 : Mécanisme oxydoréductionnel
 (extrait d'esrf.eu)

Quant au substrat, il n'y a pas de CYP spécifique pour lui : un CYP métabolise à la fois plusieurs substrats de structures différentes alors qu'un même substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP. Toutefois, une famille donnée d'isoenzymes métabolise préférentiellement certains substrats.

Chez l'Homme, il existe un grand nombre de variants de ces enzymes : en 2004, 57 isoenzymes du CYP450 ont été identifiées (Loichot et Grima, 2004).

e) CYP450 et médicaments

Les principaux CYP impliqués dans la métabolisation des médicaments sont les CYP1A1/2, CYP2C8/9, CYP2D6 et CYP3A4/A5 (figure 31).

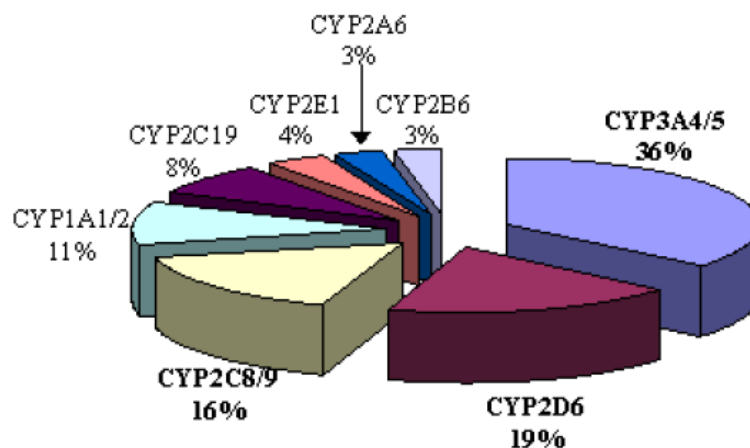


Figure 31 : Répartition des médicaments métabolisés par les CYP (Loichot et Grima, 2004)

Le CYP3A4 est quantitativement le plus représenté : il est présent dans le foie mais aussi au niveau des entérocytes. Il prend en charge plus du tiers des médicaments métabolisés.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque nouveau médicament font mention de ses voies de métabolisation.

Un élément très important à prendre en compte et qui sera détaillé plus loin dans cette partie, est la notion d'inhibition et d'induction enzymatique.

En effet, ces isoenzymes peuvent être inhibés ou induites par des médicaments (interactions médicamenteuses en cas de co-administration) ou par des aliments.

De plus, l'expression des CYP est modulée par des facteurs génétiques ce qui permettra d'expliquer par la suite la notion de métaboliseurs lents et rapides.

1.5. Les réactions de phase II

La phase II est une phase de conjugaison sur le médicament inchangé ou sur les métabolites générés par la phase I. Elle consiste en une greffe de radicaux polaires avec consommation d'énergie (ATP).

La conjugaison entraîne la production de substances hydrosolubles plus facilement éliminées dans l'urine ou la bile. De plus, elle permet de bloquer les fonctions toxiques.

Dans le Tableau VI, sont résumés les sept types de conjugaisons :

- la sulfoconjugaison est catalysée par des sulfotransférases et intervient dans la métabolisation du tamoxifène.

Elle métabolise par exemple, les phénols tout comme la glucuronoconjugaison : selon les espèces, une des voies prédomine.

- conjugaison la plus fréquente chez l'Homme, la glucuronoconjugaison est réalisée par les uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT) où l'agent conjuguant est un métabolite du glucose : l'acide glycuronique (ou glucuronique).

Les conjugués éliminés dans la bile peuvent subir un cycle entérohépatique.

La glucuronoconjugaison peut être déficiente dans deux circonstances :

- chez le nouveau-né : le foie est immature et le taux d'acide glycuronique et de glucuronyl-transférase bas.
- dans les hyperbilirubinémies constitutionnelles à bilirubine non conjuguée, l'accumulation de la bilirubine responsable de l'ictère est due à un déficit héréditaire en glucuronyl-transférase.

Le déficit peut être partiel (maladie de Gilbert) ou total (maladie de Crigler Najjar).

- la conjugaison peptidique est aussi nommée glycyconjugaison et intervient dans la métabolisation de l'acide salicylique en acide salicylurique par exemple.

- la N-acétyl-conjugaison est réalisée par l'intermédiaire des N-acétyl-transférases (NAT) qui participent au métabolisme de l'isoniazide.

À la différence des autres conjugaisons, le conjugué est souvent moins hydrosoluble que la molécule initiale. Les acétylases sont soumises à des variations génétiques.

- la mercaptoconjugaison, également appelée conjugaison mercapturique, est catalysée par les glutathion-S-transférases (GST) métabolisant le paracétamol par exemple. Cette conjugaison est essentiellement hépatique.

Sa capacité est limitée et elle se retrouve débordée en cas d'afflux massif de métabolites à conjuguer. Ceux-ci peuvent alors entraîner une atteinte hépatique grave lors d'une intoxication aiguë par le paracétamol.

- la rhodanèse, présente dans le foie et dans la plupart des autres tissus, est l'enzyme responsable de la détoxification des cyanures.

Les cyanures provenant de l'alimentation et de la fumée du tabac, sont transformés à partir d'un ion thiosulfate, provenant de l'oxydation des cystéines, en thiocyanates beaucoup moins toxiques.

- la méthylconjugaison faisant intervenir des méthyltransférases qui fixent un radical méthyle provenant de la méthionine.

Tableau VI : Réactions de phase II

Types de conjugaison	Enzymes impliquées	Radicaux greffés	Fonction toxique neutralisée	Composé formé
Sulfo-conjugaison	Sulfotransférase (cytoplasme foie, rein)	APPS ¹ SO ₄ ²⁻	- phénols - Ar-SH - Ar-NH ₂	R-O-SO ₃ H
Glucurono-conjugaison	UDP Glucuronyl-Transférase : UGT (RE foie et reins)	Acide glucuronique AUDPG ²	- phénols - alcools - amines - thiols	β D glucuronide
Conjugaison peptidique	Glycine-N-acyltransférase (foie)	Glycine	acide carboxylique	R-CO-NH-CH ₂ -COOH
N-acétyl-conjugaison	N-acétyl-transférase : NAT (foie)	Acide acétique	amines	CH ₃ -CO-NH-R
Mercapto-conjugaison	Glutathion S-transférase : GST (cytoplasme reins)	Glutathion réduit	- hydrocarbures aromatiques chlorés ou non - époxydes	Acide mercapturique
Trans-sulfuration	Rhodanèse (foie)	Thiosulfate	HCN	Thiocyanate : SCN-
Méthyl-conjugaison	Méthyltransférase (foie)	CH ₃ bases xanthiques, choline, méthionine	- amines - phénols - thiols - hétérocycles azotés non saturés - minéraux	R-CH ₃ Composés volatils (As, Se)

¹ Adénosine-3'-phosphate-5'-phosphosulfate

² Acide uridine diphosphate α-D-glucuronique

1.6. Facteurs de variations d'activité enzymatique

Les facteurs influençant la métabolisation sont d'ordre génétique, physiopathologique et environnemental notamment avec l'administration de substrats médicamenteux.

a) Facteurs génétiques

Il existe au sein du génome des variations génétiques responsables de différentes activités enzymatiques.

Entre deux patients, un individu exprimant normalement l'enzyme comme la majorité des individus est qualifié de métaboliseur rapide et un autre exprimant une enzyme non fonctionnelle, de métaboliseur lent.

Exemple avec l'acétylation de l'isoniazide : pour un acétyleur rapide, la demi-vie de l'isoniazide est d'une heure alors que pour un acétyleur lent, elle est de 3 heures.

Il existe des techniques permettant d'apprécier le métabolisme d'un patient :

- ⇒ détermination des concentrations sériques du médicament et de ses métabolites après administration d'un médicament comme la débrisoquine ou l'isoniazide.
- ⇒ détermination directe du génotype.

Ces éléments seront détaillés dans le chapitre sur la pharmacogénétique.

b) Facteurs physiopathologiques

- facteurs physiologiques : l'activité des enzymes varie au cours de la vie. Chez le nouveau-né, la métabolisation est plus lente que chez l'adulte. Par exemple, la théophylline est métabolisée en acide urique chez l'adulte alors que chez le nouveau-né, elle est oxydée en caféine sans déméthylation : il y a un risque d'accumulation de caféine. Quant aux personnes âgées, les fonctions rénales et hépatiques sont épuisées donc la demi-vie des médicaments augmente tout comme leur toxicité.

- facteurs pathologiques : toutes les atteintes hépatiques modifient les capacités de métabolisation. En effet, les pathologies hépatiques sévères et les troubles de la circulation hépatique entraînent une baisse de synthèse des enzymes de métabolisation mais aussi des protéines plasmatiques de transport ce qui au final ralentit l'élimination des médicaments.

c) Facteurs environnementaux

- nutrition : un régime pauvre en protéines diminue la biotransformation par baisse d'activité des enzymes hépatiques (CYP450). À l'inverse, un régime hyperprotidique augmente l'activité des CYP450.

- substrats médicamenteux : l'effet d'un médicament sur une enzyme se classe en deux actions : inhibition et induction. Ces deux actions sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

➤ L'inhibition enzymatique

Elle se manifeste immédiatement à l'administration du médicament et est spécifique d'une enzyme donnée. L'effet s'estompe dès la fin de la prise de l'inhibiteur.

Les deux mécanismes d'inhibition enzymatique invoqués seraient :

- une inactivation directe au niveau enzymatique.
- une compétition entre 2 molécules administrées métabolisées par le même CYP.

La molécule qui a le plus d'affinité est prise en charge et la seconde reste en l'état : le degré d'affinité diffère entre les médicaments : une molécule peut être inhibitrice dans un cas et être inhibée dans un autre.

Le résultat est une diminution de métabolisation du médicament co-administré donc une hausse de la concentration et de la demi-vie du médicament qui se traduit cliniquement par :

- un risque de toxicité car la dose de médicament est élevée. Les médicaments à marge thérapeutique étroite doivent être particulièrement surveillés.
- une baisse de l'efficacité si le médicament est une prodrogue.

De nombreux inhibiteurs de CYP450 ont été décrits dans la littérature scientifique.

Dans le jus de pamplemousse se trouvent certaines substances dont la naringénine et d'autres spiro-ortho esters qui inhibent le CYP3A4. Dès lors, les médicaments catabolisés par cet enzyme verront leur catabolisme chuté en cas de prise concomitante.

Des études ont montré qu'un verre de 250 mL de jus de pamplemousse augmenterait de 60 % la biodisponibilité *per os* de la ciclosporine (Johnston *et al.*, 1995).

L'effet inhibiteur s'estompe quand l'inhibiteur est éliminé de l'organisme et cette élimination dépend de la demi-vie de l'inhibiteur.

Le Tableau VII présente une liste exhaustive des inhibiteurs enzymatiques classés à la fois par l'intensité du risque d'interactions et par types de cytochromes P450.

Tableau VII : Substances inhibitrices des cytochromes P450 (d'après Dorosz, 27^{ème} édition)

Types de CYP450	Risque majeur d'interactions	Risque moindre d'interactions
CYP3A4	acide valproïque, amiodarone, doxycycline, macrolides (sauf spiramycine), antifongiques azolés, antiprotéases, delavirdine, cimétidine, dihydralazine, diltiazem, imatinib, silymarine, vérapamil autres : jus de pamplemousse, réglisse	fluoxétine, fluvoxamine, acide fusidique, chloramphénicol, isoniazide, synergistines, aprépitant, ciclosporine, cisapride, danazol, erlotinib, félodipine, nicardipine, olanzapine, proguanil, quinidine, autres : ail, oranges amères, cannabis
CYP2D6	delavirdine, amiodarone, flécaïnide, propafénone, quinidine, imatinib, citalopram, clomipramine, fluoxétine, moclobémide, paroxétine, bupropion, célécoxib, chloroquine, cimétidine, diphénhydramine, halofantrine, halopéridol, phénothiazines, méthadone, métoclopramide, rispéridone, terbinafine	éfavirenz, nelfinavir, ritonavir, doxorubicine, fluvoxamine, cinacalcet, dextropropoxyphène, luméfantine, mémantine, télithromycine autres : cocaïne
CYP2C9 CYP2C19	acide valproïque, amiodarone, antifongiques azolés, delavirdine, éfavirenz, fluvoxamine, moclobémide, clopidogrel, felbamate, fluvastatine, gemfibrozil, imatinib, IPP ¹ , lévomépromazine, métoclopramide, modafinil, phénylbutazone, silymarine	nelfinavir, fluoxétine, artémisinine, chloramphénicol, cimétidine, disulfirame, fluoro-uracile, isoniazide, métronidazole, nifédipine, olanzapine, oxcarbazépine, probénécide, sartans, sorafénib, sulfafénazole, sulfaméthoxazole, topiramate
CYP2E1	disulfirame	isoniazide autre : ginseng
CYP1A2	fluvoxamine, fluoroquinolones	macrolides, paroxétine, antifongiques azolés, amiodarone, cimétidine, ticlopidine, interféron α
CYP2A6		méthoxypsoralène

¹ Inhibiteur de Pompe à Protons

CYPB6	nelfinavir, ritonavir autre : réglisse	mémantine, orphénadrine, sorafénib, thiotépa
CYP2C8	disulfirame	isoniazide, autre : ginseng

Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont les anti-H2, les IMAO, les azolés, les macrolides, les fluoroquinolones et les inhibiteurs de protéases.

De manière générale, l'inhibition est souvent indésirable. Mais en thérapeutique, elle est recherchée dans certaines pathologies où la molécule-mère endogène est en faible quantité : un inhibiteur de MAO (sérotonine pour lutter contre la dépression) ou de cholinestérase (acétylcholine et maladie d'Alzheimer).

➤ L'induction enzymatique

Certains substrats ont la capacité d'augmenter la synthèse d'enzymes de métabolisation et par voie de conséquence, d'augmenter la métabolisation.

Historiquement, l'induction enzymatique a été découverte lors d'expériences chez la souris. En effet, quelques jours après administration de phénobarbital, les rongeurs devenaient insensibles à son action lors d'une nouvelle injection. Ce phénomène a été expliqué par une hausse de synthèse de cytochromes P450 responsables de l'hydroxylation rapide en métabolite inactif.

L'induction enzymatique est un processus réversible et non immédiat. L'effet maximal se retrouve en 10 à 15 jours (48 h pour la rifampicine et quelques jours pour les barbituriques). L'effet est rémanent en absence de prise de l'inducteur.

De même que pour l'inhibition enzymatique, l'induction est à l'origine d'interactions médicamenteuses. Les enzymes de biotransformation induites métabolisent l'inducteur lui-même et d'autres médicaments.

L'inducteur augmente la synthèse de plusieurs isoformes : son action n'est pas spécifique. Toutefois, il concerne principalement les CYP2C et 3A.

Par exemple, la rifampicine est un inducteur des CYP3A4 et 2C9 et le phénobarbital des CYP3A4 et 2A6.

L'induction implique un mécanisme transcriptionnel : le médicament a une action analogue à une hormone par intervention de facteurs transcriptionnels comme le PPAR¹. Il en résulte une augmentation de la transcription du gène structural en ARNm codant pour une enzyme de métabolisation (figure 32).

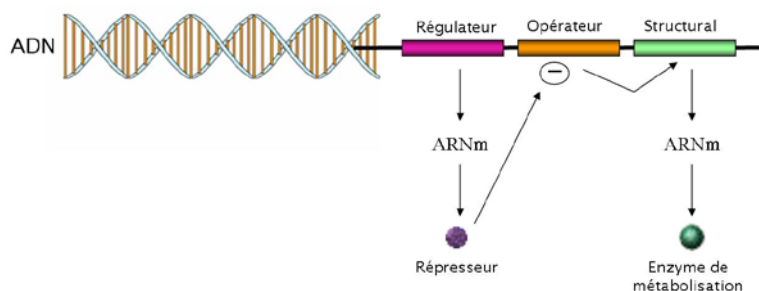


Figure 32 : Mécanisme transcriptionnel de l'induction

L'induction enzymatique entraîne :

- une perte d'efficacité de l'inducteur lui-même ou d'un médicament co-administré.

⇒ auto-induction : la concentration plasmatique du médicament inducteur diminue lors des prises suivantes.

⇒ co-administration : le métabolisme des médicaments pris en charge par les CYP induits est augmenté ce qui diminue son efficacité.

Une adaptation posologique peut être envisagée en évitant le risque de surdosage à l'arrêt de l'inducteur.

La rifampicine peut rendre inefficace un contraceptif oral et donc entraîner une grossesse non désirée.

- une meilleure efficacité : l'activité pharmacologique est supérieure si la métabolisation conduit aux produits actifs.

Certaines déficiences enzymatiques sont à l'origine de maladies.

Des médicaments sont à l'origine de crises de porphyries chez les patients déficients en ALA-synthétase². En effet, cette enzyme intervient dans la synthèse de l'hème et se retrouve induite, conduisant à une accumulation de porphyrines.

¹ Peroxisome Proliferator Activated Factor

² acide amino-lévulinique

En phytothérapie, le millepertuis est à l'origine d'interactions médicamenteuses car il contient des molécules inductrices des cytochromes et des glycoprotéines P.

Le Tableau VIII présente les molécules inductrices enzymatiques.

Tableau VIII : Principaux inducteurs enzymatiques du CYP450 (d'après Dorosz, 27^{ème} édition)

Types de CYP450	Risque majeur d'interactions	Risque moindre d'interactions
CYP3A4	carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, topiramate, rifampicine, éfavirenz, bosentan, dexaméthasone, méprobamate autres : millepertuis	rifabutine, griséofulvine, névirapine, aprépitant, éthosuximide, glitazones, modafinil autres : vitamine C (> 1g/j) alcool
CYP2D6		éfavirenz, névirapine, ritonavir, dexaméthasone, rifampicine
CYP1A2	autres : brocolis, choux, tabac	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, modafinil, lansoprazole, oméprazole, ritonavir
CYP2C9 CYP2C19	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, bosentan, ritonavir	aprépitant, éfavirenz, luméfántrine, rifabutine, rifampicine
CYP2E1	autres : alcool (prise chronique), tabac	
CYP2A6		phénobarbital
CYP2B6		phénytoïne
CYP2C8		phénobarbital

Les principaux inducteurs enzymatiques sont les antiépileptiques, la rifampicine, la griséofulvine et le millepertuis. L'alcool en prise chronique est considéré comme un inducteur.

Les autres inducteurs enzymatiques non médicamenteux sont classés en :

- aliments : régimes riches en protéines, viandes grillées au barbecue, régime à base de choux.
- polluants chimiques : insecticides (DDT), hydrocarbures polycycliques (fumée de tabac) ou

chlorés (paradichlorobenzène). Le tabac agit sur la métabolisation en accélérant l'inactivation des médicaments comme la théophylline et le propranolol.

De façon pratique, une induction enzymatique réduit la demi-vie du médicament et donc diminue son activité.

Le Tableau IX compare les fonctions d'inhibition et d'induction enzymatiques.

Alors que l'inhibition enzymatique démarre dès l'administration et s'arrête quand le médicament est entièrement éliminé, l'induction, quant à elle, débute après un temps de latence mais dure après l'élimination du médicament.

Tableau IX : Différences entre induction et inhibition enzymatiques

	<i>INHIBITION</i>	<i>INDUCTION</i>
Mécanisme	spécifique	non spécifique
Effet	immédiat	temps de latence
Persistance	non	quelques jours
Mode d'action	enzymatique	transcriptionnelle
Conséquences	baisse de la concentration des métabolites	hausse de la concentration des métabolites

En dehors de la métabolisation, l'efficacité d'un médicament peut être modifiée par la glycoprotéine P (gp-P).

C'est une protéine membranaire de transport MDR (*MultiDrug Resistance*) renvoyant certains médicaments hors de la cellule via une hydrolyse d'ATP (figure 33).

Elle est située dans les cellules jéjunales et coliques (limitation de l'absorption), les tubules rénaux et canalicules biliaires (excrétion accrue) et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

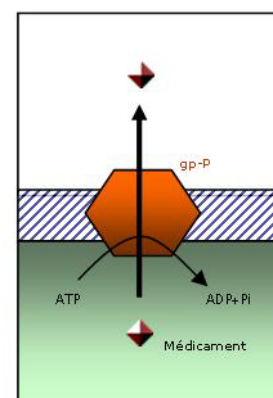


Figure 33 : Exclusion d'un médicament par la glycoprotéine P

La gp-P a un rôle physiologique de protection vis-à-vis de l'organe sur lequel elle se trouve.

La sensibilité inter-individuelle à certains médicaments peut, dans certains cas, s'expliquer par des variations génétiques qui modifient la fonction de la gp-P.

De plus, son activité peut être modifiée par des médicaments :

- inducteurs : rifampicine
- inhibiteurs : ciclosporine, quinidine, vérapamil, clarithromycine.

2. Pharmacogénétique

Chez l'Homme, l'efficacité des médicaments est modulée par de multiples facteurs : les conditions d'administration, l'impact psychique (effet placebo), l'environnement et les facteurs individuels innés ou acquis.

La pharmacogénétique est la science qui s'intéresse aux effets des médicaments en fonction de l'hérédité c'est-à-dire de la variabilité génétique dans la réponse aux médicaments.

En étudiant le statut génétique, elle évalue le lien entre le polymorphisme génétique et la variabilité de la réponse à l'effet d'un médicament.

La variabilité interindividuelle d'origine génétique peut être :

- pharmacocinétique : variation d'expression des gènes codant pour des enzymes de métabolisation.
- pharmacodynamique : variation d'expression des gènes codant pour des récepteurs ou des transporteurs.

La notion de pharmacogénétique a été proposée dès la fin des années 1950, à la suite de la démonstration du caractère héréditaire de la survenue d'hémolyse en cas d'administration d'antipaludéens chez des malades présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

De nombreux cas de variations interindividuelles d'effets des médicaments ayant une cause génétique ont été décrits depuis.

L'objectif de la pharmacogénétique est d'améliorer la maîtrise de la variabilité individuelle dans l'utilisation des médicaments.

Prévoir l'effet d'un traitement est particulièrement pertinent dans le cas des médicaments à index thérapeutique étroit tels que les médicaments anticancéreux.

In fine, le but de la pharmacogénétique est de permettre l'adaptation individuelle en fonction du statut génétique d'un traitement médicamenteux (choix des molécules et posologie ajustée) par des tests de dépistage du polymorphisme génétique réalisables en routine.

2.1. Généralités sur la génétique

Pour mieux comprendre l'intérêt de la pharmacogénétique, cette partie reprend les structures de l'ADN en passant par les mécanismes de transcription et de traduction et souligne l'importance des polymorphismes.

Tous les jours, les scientifiques décrivent de nouveaux gènes dont certains sont impliqués dans des maladies humaines. À côté des maladies génétiques traditionnelles, les gènes sont mis en cause aussi bien dans les cancers que dans les pathologies infectieuses ou cardiovasculaires. En 2001, le génome humain a été entièrement séquencé. L'ère de la post-génomique va de plus en plus influencer la thérapeutique.

a) Structure de l'ADN

Les organismes vivants primitifs ou évolués sont caractérisés par la présence d'un support d'information génétique contenu pour la plupart dans le noyau sous forme d'ADN et d'ARN (figure 34).

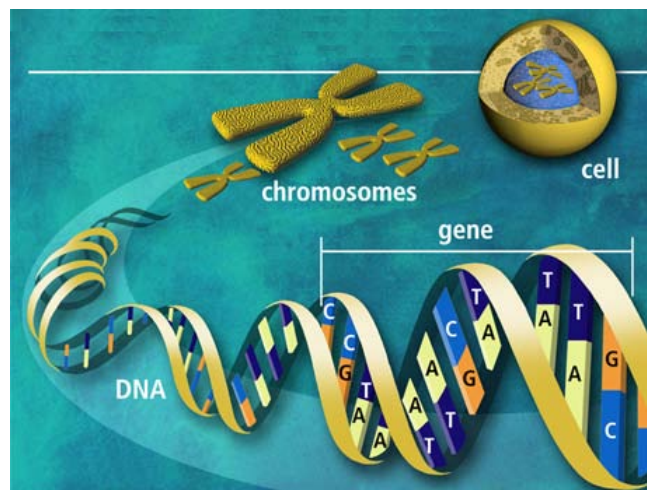


Figure 34 : Représentation de la double hélice d'ADN
(extrait d'ifips.radiotherapie.fr)

L'ADN en forme de double hélice, est composé d'unités similaires appelés nucléotides unis par covalence. Il est constitué de 2 brins antiparallèles qui sont caractérisés par un

appariement spécifique des bases : la complémentarité se fait entre les bases puriques et pyrimidiques d'une certaine façon : adénine avec thymine (A et T) et cytosine avec guanine (C et G).

Le filament de deux mètres d'ADN compacté est présent dans toutes les cellules sous la forme de 23 paires de chromosomes (diploïde) mis à part les gamètes (spermatozoïdes et ovules) qui n'ont hérité que de la moitié du patrimoine génétique (haploïde).

b) Rôle fonctionnel de l'ADN

L'information génétique est transmise :

- intégralement : lors de la division cellulaire et lors de la reproduction sexuée.
- partiellement : pour la production d'énergie, pour les besoins spécifiques de la cellule et pour sa propre différenciation.

=> la réplication : le cycle cellulaire correspond à la division d'une cellule mère en deux cellules filles avec une transmission des constituants cellulaires et du matériel génétique. La duplication de l'ADN se fait pendant la phase S.

=> la synthèse protéique :

→ la transcription : c'est le transfert d'information par la synthèse d'ARN messager à partir d'un brin d'ADN servant de matrice et grâce à l'action de l'ARN polymérase.

Cette dernière débute sa transcription à l'aide d'autres protéines régulatrices tels que les facteurs de transcription en identifiant certaines séquences nucléotidiques (promoteur) et la termine en reconnaissant d'autres séquences.

En effet, le gène contient 3 régions distinctes : un site promoteur, une partie codante et un site régulateur. L'ARNm contient des séquences exons et introns.

L'obtention de l'ARNm mature passe par l'étape d'épissage où les introns sont supprimés à l'aide de spliceosomes.

→ la traduction : l'ARNm est traduit en polypeptides par les ribosomes.

Cette étape est rendue possible par le décryptage des séquences d'acides aminés en triplets à partir de l'ARNm.

La synthèse d'une protéine se termine par trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

La figure 35 reprend les différentes étapes de la transcription de l'ADN jusqu'à la synthèse de protéine.

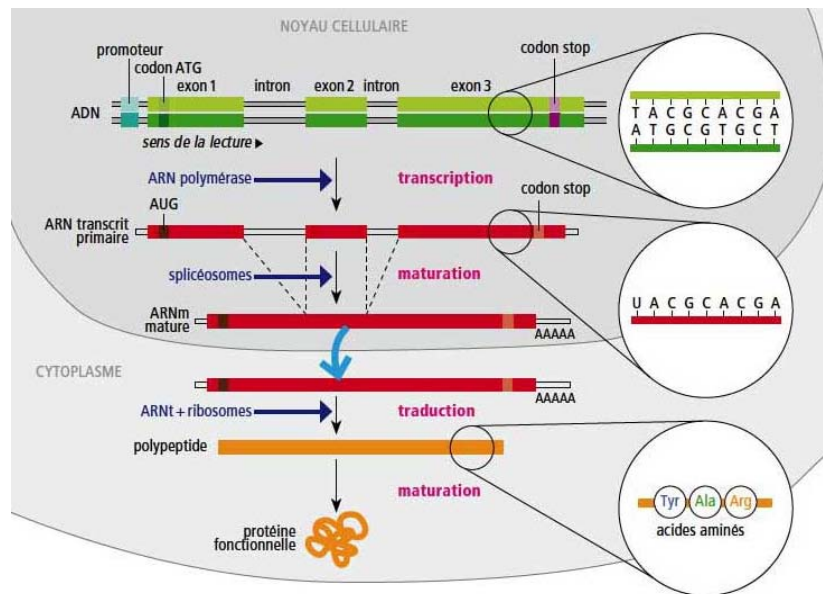


Figure 35 : Synthèse d'une protéine
(d'après snv.jussieu.fr)

La compréhension de la régulation des gènes a permis d'expliquer le mécanisme d'action de médicaments et des facteurs de transcription sont connus comme cibles thérapeutiques.

Les SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) dont fait partie le tamoxifène, bloquent l'action de l'estrogène sur son récepteur et empêche la prolifération tumorale.

c) Gènes et polymorphismes

L'évolution génétique est le processus de changement du matériel génétique au cours des générations. Un gène comprend toutes les séquences d'ADN indispensables à la production d'un ARNm fonctionnel, d'un peptide ou d'une protéine.

Le génome humain représente la somme d'information contenue dans l'ensemble des gènes des chromosomes de notre organisme : il comprend environ 24 000 gènes dont seulement 3 % est codant.

Dans un premier temps, il avait été admis que chaque gène contrôlait la production d'une protéine qui avait une fonction dans la cellule. La relation simple « gène-protéine-fonction » est devenue obsolète. Chaque gène est susceptible d'intervenir dans plusieurs voies métaboliques.

Dans une cellule, il existe deux allèles de chaque gène, l'un provenant de la mère, l'autre du père. Ces deux allèles peuvent être soit identiques : l'individu est dit homozygote pour ce gène ou soit différents : l'individu est hétérozygote.

Un gène peut être monomorphe (sans variabilité) ou polymorphe c'est-à-dire présenter un nombre variable de variants alléliques.

Le polymorphisme génétique signifie l'existence pour un gène donné et dans une population, d'au moins deux variants s'exprimant avec une fréquence d'au moins 1 %.

Le polymorphisme génétique est souvent caractérisé par des variants alléliques avec la modification d'un seul nucléotide : *SNP* (*Single Nucleotide Polymorphism*). L'un des allèles est considéré comme l'allèle de référence.

Un polymorphisme peut être soit silencieux (situé dans une région non codante) ou soit fonctionnel (situé dans une séquence codante ou régulatrice) : il est alors responsable d'une modification de l'activité d'une protéine ou interfère avec sa stabilité.

La prise en compte de la variabilité génétique de l'espèce humaine est l'un des enjeux majeurs de la médecine du XXI^{ème} siècle, par exemple, pour la mise au point de médicaments adaptés non seulement aux différents variants mais aux associations de variants.

Toutes ces découvertes ont permis la création de méthodes d'identification de facteurs génétiques de susceptibilité.

La prise en compte de toute la complexité de l'expression des gènes constitue un enjeu essentiel pour la recherche médicale, comme pour la mise au point de nouveaux médicaments.

2.2. Polymorphismes fonctionnels

a) Métaboliseurs lents et rapides

Les polymorphismes génétiques des enzymes de métabolisation s'expriment dans la population sous la forme de différents phénotypes métaboliques, définissant deux groupes d'individus dans le cas le plus simple :

- métaboliseurs rapides (activité enzymatique normale)
- métaboliseurs lents (déficit d'activité enzymatique)

L'existence de métaboliseurs dits ultrarapides (activité enzymatique augmentée) ou intermédiaires (activité enzymatique réduite) est également reconnue pour quelques enzymes polymorphes comme le CYP2D6.

En pratique, les métaboliseurs lents accumulent la molécule-mère et sont plus susceptibles aux effets toxiques. De plus, ils sont moins sensibles aux effets thérapeutiques des médicaments administrés sous forme de précurseurs.

Un individu donné peut être métaboliseur rapide pour un médicament et lent pour un autre. Les métaboliseurs ultrarapides, à l'inverse, peuvent ne pas présenter de réponse thérapeutique (figure 36).

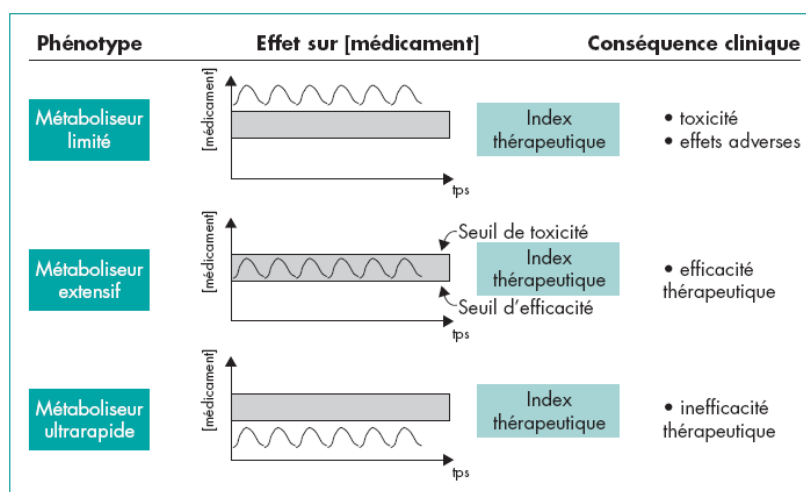


Figure 36 : Conséquences cliniques des différents phénotypes métaboliques pour un médicament à marge thérapeutique étroite (Lecomte *et al.*, 2006)

Le métaboliseur rapide possède les deux allèles sauvages (figure 37).

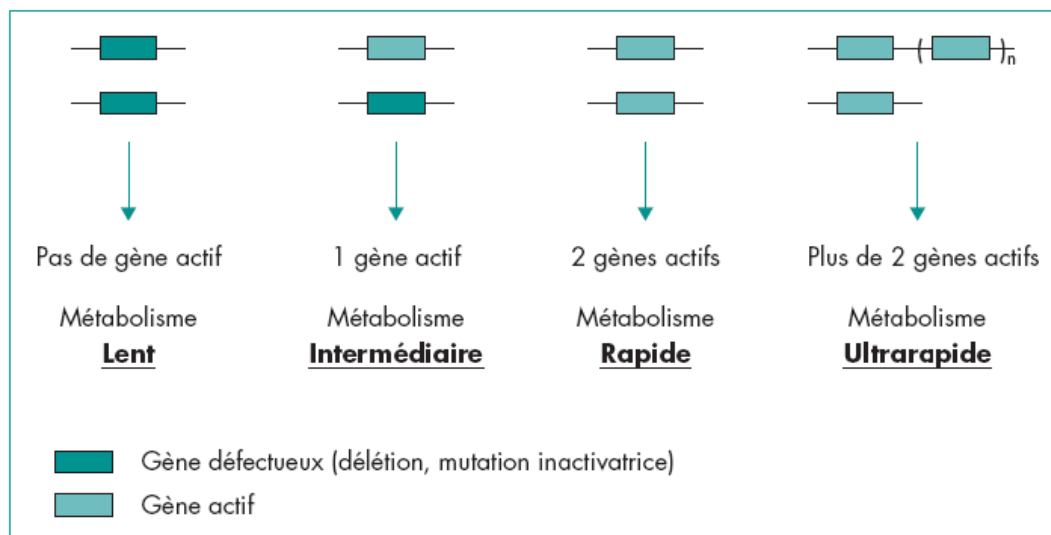


Figure 37 : Bases moléculaires des polymorphismes génétiques (Lecomte *et al.*, 2006)

Le phénotype lent se transmet généralement sous le mode autosomique récessif : les métaboliseurs lents sont homozygotes mutés (les allèles sont inactivés).

Un phénotype intermédiaire est caractérisé par une hétérozygotie. Cependant les phénotypes intermédiaires et rapides sont quelque fois confondus parce qu'une seule copie du gène peut suffire. Quelques rares cas recensent l'existence d'un phénotype ultrarapide par amplification du gène sauvage.

La fréquence de ces différents phénotypes est variable dans la population en fonction de l'enzyme polymorphe et pour une même enzyme, elle varie en fonction de l'origine ethnique ou géographique des populations étudiées.

b) Distribution des populations

L'étude de la distribution des valeurs sanguines et urinaires d'une population pour un médicament donné renseigne sur l'existence d'un polymorphisme :

- la distribution unimodale confirme l'absence de polymorphisme.
- la distribution bimodale ou plurimodale témoigne de la présence de plusieurs phénotypes au sein de la population.

Une perturbation monogénique est plus simple à identifier. En effet, la variation est due à un seul gène existant sous la forme de plusieurs allèles. Deux ou plusieurs populations sont révélées distinctement.

En revanche, quand plusieurs gènes interviennent (mode polygénique), les populations sont moins nettes et plus difficiles à repérer.

c) Transmission héréditaire

L'analyse de la transmission héréditaire se fait par l'étude de jumeaux : la variabilité des réponses est moins grande entre les vrais jumeaux (homozygotes) qu'entre faux jumeaux (hétérozygotes).

La demi-vie d'élimination de la phénylbutazone subdivise deux populations : ces variations ont été mises en évidence chez les jumeaux hétérozygotes mais chez les jumeaux homozygotes, il n'y a pas de différence. Il y a donc un déterminisme génétique pour ce métabolisme (Loichot et Grima, 2004).

Si une réponse particulière à un médicament est retrouvée chez un patient, le caractère sera présent chez les membres de sa famille avec une pénétrance définie par les paramètres génétiques. Au final, des exclusions de certains médicaments pourront s'appliquer dans la famille.

2.3. Exemples de polymorphismes

La transmission de la réponse aux médicaments est régie par les lois de génétique. L'hérédité influe donc sur les paramètres de réponse aux médicaments en conditionnant la synthèse et le taux de protéines en relation avec le médicament.

Ces gènes peuvent présenter des anomalies de séquences, telles que des mutations ponctuelles ou SNP, des délétions partielles ou totales, des duplications ou des amplifications géniques.

Les variations de la cinétique et de la pharmacodynamie des médicaments sont d'ordre quantitatif ou qualitatif.

→ Les variations d'ordre quantitatif sont en majorité sans conséquence clinique.

Le type de réponse peut être :

- insuffisant : les causes se révèlent être cinétiques (manque de résorption, métabolisation accélérée, élimination renforcée) ou dynamiques (baisse de sensibilité vis à vis de la cible).

Pour pallier cette baisse de réponse, il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence des prises. Mais cette solution expose à un risque majoré d'effets indésirables.

- exagérée : la concentration de principe actif est supérieure aux doses thérapeutiques. Il est nécessaire de réduire la posologie (doses ou nombre de prises).

- Les variations d'ordre qualitatif sont plus spectaculaires et se retrouvent classés en :
- absence de réponse au traitement c'est-à-dire une résistance au traitement : la cible ne correspond plus au médicament. Le patient est non-répondeur et la solution est de prescrire une autre classe pharmacologique.
 - apparition d'effets secondaires à des médicaments en général bien tolérés (hypersensibilité) : cette susceptibilité personnelle se désigne par l'idiosyncrasie.

Les systèmes enzymatiques sont sous l'étroite dépendance des allèles présents chez l'individu. Il existe un nombre élevé d'isoformes d'enzymes de métabolisation.

La mise en évidence de ces allèles permet en théorie de prévoir la capacité d'un individu à métaboliser tel ou tel médicament mais aussi d'en adapter la posologie si nécessaire et d'éviter les réactions indésirables.

Les polymorphismes génétiques concernent de nombreuses enzymes de métabolisation. Les exemples suivants s'intéressent aux enzymes impliquées dans la métabolisation des anticancéreux dont le tamoxifène.

- Enzymes de phase I :

→ les cytochromes P450 :

Un polymorphisme a été observé pour plusieurs isoformes de CYP : CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 et CYP3A.

➤ polymorphisme CYP2D6 : il sera présenté ultérieurement.

➤ polymorphisme CYP2C9 :

Il intervient dans la métabolisation du tamoxifène. Hors cancérologie, il est impliqué dans la biotransformation de certains AINS, de la warfarine et de la phénytoïne.

Des 30 variants recensés, les allèles *2 et *3 ont été associés à une baisse d'activité enzymatique. L'allèle *3 présente une réduction d'activité de plus de 90 %. Les homozygotes Wt (wild type) représentent 35 % des caucasiens mais ils sont moins nombreux dans les populations asiatiques et noires. Il existe 2 % de métaboliseurs lents et 24 % d'hétérozygotes pour ces variants dans la population caucasienne (Braush *et al.*, 2009).

De nombreuses études ont démontré le rôle des polymorphismes du CYP2C9 dans l'apparition d'effets secondaires. Chez les métaboliseurs lents, il y a un risque accru des

accidents hémorragiques sous warfarine (anticoagulant) : la dose doit être ajustée pour éviter ces effets. De la même façon, il y a un risque augmenté de toxicité de la phénytoïne, des hémorragies digestives sous AINS et une hypoglycémie avec les sulfamides hypoglycémiants.

➤ polymorphisme CYP2C19 :

Il catalyse le métabolisme du cyclophosphamide, du thalidomide et du tamoxifène. Il prend également en charge la phénytoïne, le diazépam, les IRS et l'oméprazole.

Les variants *2, *3, *4, *5, *6, *7 et *8 n'entraînent aucune activité de l'enzyme. Les allèles *2 et *3 sont les plus fréquents. Les métaboliseurs lents sont de l'ordre de 3 à 5 % dans la population caucasienne et de 15 à 20 % pour la population asiatique. Les hétérozygotes représentent 32 % des caucasiens (Braush *et al.*, 2009). Ils bénéficient d'une meilleure efficacité avec l'oméprazole dans l'éradication d'*H. pylori*. Ils ont également un risque élevé de toxicité pour les autres médicaments métabolisés par le CYP2C19 dont les IRS.

Récemment, le variant *17 a été identifié et associé avec une hausse d'activité enzymatique *in vivo* avec l'oméprazole et l'escitalopram.

Considérant ces résultats, il est possible que le variant *17 puisse jouer un rôle dans la métabolisation du tamoxifène et son efficacité.

➤ polymorphisme CYP3A4/5

Cette sous-famille participe au métabolisme d'environ 40 % des médicaments dont la docétaxel, le paclitaxel et le tamoxifène. Des variants du CYP3A4 entraînant une isoenzyme défectueuse seraient à l'origine de quelques cas de toxicité. Les variants n'impactent pas sur le choix du traitement du fait de leur faible fréquence.

Plusieurs polymorphismes du CYP3A5 ont été observés : le plus fréquent étant le CYP3A5*3 conduisant à une inactivité enzymatique. Ce variant est beaucoup plus fréquent chez les caucasiens que chez les africains.

Mis à part une contribution dans l'effet du tacrolimus, le rôle du polymorphisme du CYP3A5 reste difficile à établir : en effet, la similarité entre le CYP3A5 et le CYP3A4 expliquerait qu'une absence de l'un soit compensée par l'autre.

Des études cliniques se sont intéressées au polymorphisme du CYP3A5*3 avec la métabolisation du tamoxifène ainsi que la survie.

➤ polymorphisme CYP2B6

Le variant *6 est le plus fréquent et apparaît entre 15 à 60 % dans les différentes populations. L'isoenzyme CYP2B6*6 possède une faible activité. Il entraîne une hausse des taux de l'éfavirenz avec neurotoxicité et de la névirapine chez les patients sidéens.

Le rôle du polymorphisme du CYP2B6 dans l'efficacité du tamoxifène est inconnu.

→ la DPD et la TS

La métabolisation du 5-FU s'avère complexe (figure 38) : il est majoritairement pris en charge par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui produit le 5-fluorodihydrouracile (5-FUH2) lui-même converti en fluoro-bêta-alanine.

Le 5-FU ne suivant pas cette voie ont deux destins différents :

- ils sont modifiés soit par l'OPRT (orotate phosphoribosyl-transférase) ou soit par l'uridine phosphorylase (UP) puis l'uridine kinase (UK) en 5-fluorouridine monophosphate (FUMP).
- ils sont transformés en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate (FdUMP) par la thymidine kinase (TK) puis la thymidine phosphorylase (TP).

Le 5-FUMP est ensuite phosphorylé en 5-fluorouridine triphosphate (5FUTP) qui peut s'incorporer à l'ARN et inhiber son métabolisme.

Le 5-FdUMP a des propriétés inhibitrices puissantes sur la thymidylate synthase (TS) qui catalyse la formation d'uridine monophosphate (UMP) en thymidine monophosphate (TMP). Cette inhibition est suivie d'un déficit en thymidine et d'une incorporation d'uridine triphosphate (UTP) dans l'ADN, qui provoque l'apoptose cellulaire.

Or, le 5-FdUMP peut également être phosphorylé en 5-fluorodésoxyuridine triphosphate (5-FdUTP) et s'intégrer à l'ADN dont il perturbe la réplication et la réparation.

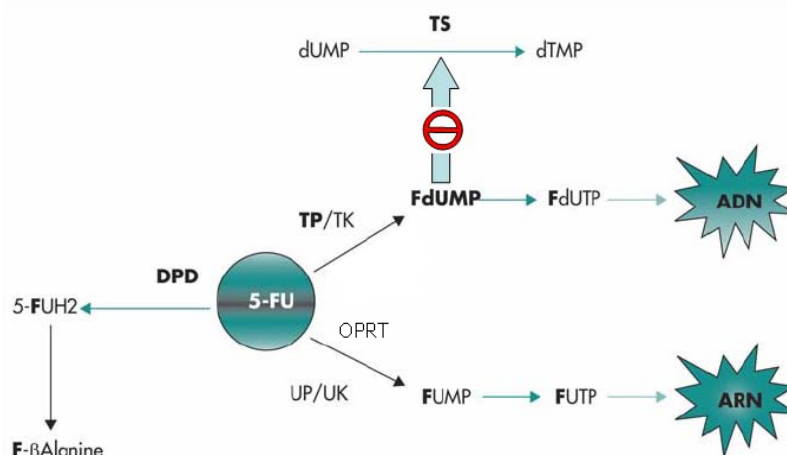


Figure 38 : Métabolisation du 5-FU (Lecomte T. *et al.*, 2006)

➤ TS :

La thymidylate synthétase est une voie de synthèse de la thymidine qui est un précurseur nucléotidique de l'ADN.

La surexpression du gène de la TS serait un facteur prédictif de mauvaise réponse au 5-FU pour le cancer colorectal (Lecomte *et al.*, 2006).

Trois polymorphismes du gène de la TS (appelé *TYMS*) ont été décrits :

- TSER : répétition d'une séquence nucléotidique située dans le promoteur du gène *TYMS*.

Les sujets homozygotes pour l'allèle TSER*3 ont des niveaux d'expression de TS plus élevés et semblent être plus résistants à une chimiothérapie à base de 5-FU.

Une autre étude a mis en évidence un risque élevé de toxicité au 5-FU associé à l'allèle TSER*2 avec une relation gène-dose dépendante (Lecomte *et al.*, 2006).

- délétion dans la région non codante du gène *TYMS*. Elle est associée à un niveau plus faible d'expression et à un moins bon pronostic pour un traitement à base de 5-FU.

- polymorphisme G > C du site de fixation du facteur de transcription USF-1 présent dans une séquence répétée de l'allèle TSER*3R.

➤ DPD :

La dihydropyrimidine déshydrogénase est une enzyme hépatique majeure du métabolisme du 5-FU. De nombreux *SNP* ont été observés pour le gène de la DPD.

Parmi ceux-ci, environ vingt variants sont associés à une diminution de l'activité de la DPD.

Dans la population, les fréquences de déficit partiel en DPD sont de 3 à 5 % et celles avec déficit complet d'environ 0,2 % (Lecomte *et al.*, 2006).

Ainsi, les patients présentant un déficit de cette enzyme, ont un risque élevé de toxicité aiguë et grave avec des anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines : le 5-FU, le tegafur uracile (UFT[®]) et la capécitabine (XELODA[®]).

Les complications rencontrées sont une toxicité polyviscérale avec mise en jeu du pronostic vital. Une diminution d'activité de la DPD est retrouvée selon les études dans 40 à 60 % des cas de toxicité sévère au 5-FU.

Des techniques de dépistage ont été étudiées :

- génotypage du gène de la DPD
- dosage plasmatique de l'uracile et du dihydro-uracile avec calcul du rapport entre les deux.

- Enzymes de phase II :

→ SULT1A1 : le polymorphisme de la SULT1A1 et son implication dans la biotransformation du tamoxifène seront étudiés ultérieurement.

→ TPMPPT :

La thiopurine méthyltransférase est l'enzyme responsable de la métabolisation de l'azathioprine (immunosuppresseurs) et de la 6-mercaptopurine (antipurique utilisé dans les leucémies). La TPMPPT n'a pas de substrat endogène connu.

Concernant la voie de métabolisation des médicaments thiopuriniques (figure 39), l'azathioprine est modifié en 6-mercaptopurine (6-MP) qui est convertie en 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (HGPTR).

Les 6-TGN sont pharmacologiquement actives mais également toxiques en fonction de la dose.

La 6-MP peut être inactivée de deux façons :

- la xanthine oxydase (XO) provoque une oxydation du 6-MP en acide thio-urique.
- la TPMT induit une méthylation en 6-méthyl-mercaptopurine (6-MMP).

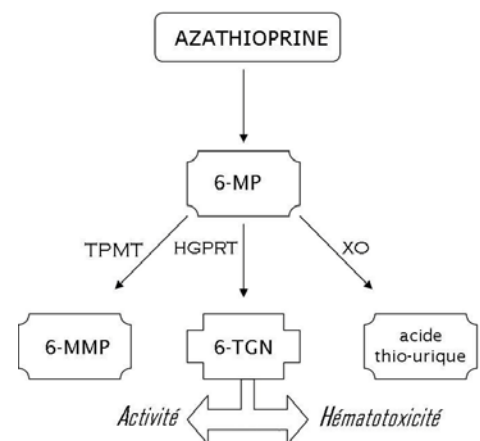


Figure 39 : Voie de métabolisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine

Trois génotypes sont associés à trois phénotypes :

- homozygotes normaux (89 %) : l'activité enzymatique est élevée.
- hétérozygotes (11 %) : l'activité est intermédiaire.
- homozygotes mutés (1/300) : l'activité est nulle (Loichot et Grima, 2004).

Chez les sujets avec une enzyme déficiente, il y a un risque de toxicité hématologique (leucopénie) par accumulation de 6-TGN toxiques dans les tissus hématopoïétiques.

Le génotypage des trois mutations les plus fréquentes (allèles variants TPMT*2, *3A, *3B et *3C) pourrait prédire une baisse d'activité de la TPMT et ainsi identifier les individus à risque d'hématotoxicité avant l'instauration d'un traitement thiopurinique (Lecomte *et al.*, 2006).

Cependant, le génotypage de la TPMT ne permet de prédire qu'un tiers des cas de toxicité hématologique observée sous traitement thiopurinique.

Avant de débiter le traitement avec un des ces deux médicaments, il est nécessaire de réaliser un génotypage ou un phénotypage de la TPMT par mesure *in vitro* de l'activité enzymatique sur des érythrocytes. La posologie est adaptée pour les hétérozygotes et les médicaments sont exclus pour les homozygotes mutés.

→ UGTs :

- UGT2B15, UGT1A8, UGT1A4 et UGT2B7 : leurs polymorphismes seront détaillés plus loin.
- UGT1A1 et irinotécan :

Anticancéreux de la famille des inhibiteurs de la topo-isomérase, l'irinotécan est une prodrogue qui est clivée par une carboxylestérase (CES2) en SN-38 plus actif que la molécule-mère mais potentiellement toxique. Ce dernier est glucuronoconjugué par l'UGT1A1 en SN-38G inactif (figure 40).

L'activité interindividuelle de l'UGT1A1 est très variable et est expliquée par l'existence des polymorphismes génétiques.

L'allèle sauvage UGT1A1*1 se caractérise par 6 répétitions du de bases TA du promoteur et permet une conjugaison normale.

Alors que l'allèle UGT1A1*28, comportant 7 répétitions TA, associe une plus faible glucuronoconjugaison avec une toxicité accrue avec l'irinotécan.

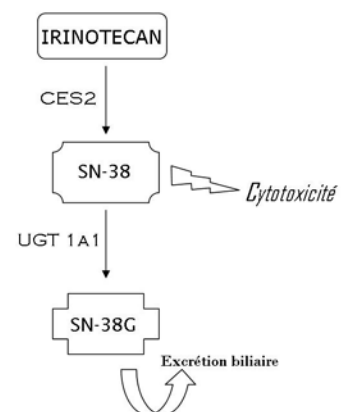


Figure 40 : Voie de métabolisation de l'irinotécan

La population se subdivise en : homozygotes « sauvages », hétérozygotes « sauvages/mutés » et homozygotes mutés. Dans la population caucasienne, la fréquence de l'allèle UGT1A1*28 est de 40 % dont 10 à 15 % d'homozygotes (Lecomte *et al.*, 2006).

Les patients porteurs d'un déficit partiel sont atteints du syndrome de Gilbert et présentent avec l'administration d'irinotécan un risque de toxicité digestive (diarrhée) et hématologique (neutropénie) par accumulation de SN-38.

La détection des patients porteurs d'un syndrome de Gilbert par génotypage (homozygote UGT1A1*28/*28) est déjà pratiquée dans certains laboratoires en pratique clinique.

2.4. Méthodes d'études des polymorphismes génétiques

a) Génotypage

Après prélèvement du sang, l'ADN du noyau des lymphocytes est analysé par biologie moléculaire : PCR avec hybridation d'oligonucléotides par exemple.

Une mutation est recherchée sur une séquence nucléotidique : il s'agit d'une mise en évidence directe des anomalies génétiques.

Des micropuces génomiques sont en développement pour être utilisées en routine.

Si le génotypage met en évidence directement la modification génétique, il ne renseigne pas sur ses conséquences fonctionnelles et donc ne permet pas d'établir de lien entre l'existence d'une mutation et une modification d'activité enzymatique.

b) Phénotypage

En pratique, le phénotype est déterminé pour les médicaments plutôt que le génotype au vue de l'importance de l'expression phénotypique.

Il en existe deux types :

- *in vivo* : le mode opératoire consiste à utiliser une substance de référence dont la voie de métabolisation est connue et de l'administrer à des sujets : des prélèvements sont effectués et la molécule-mère et ses métabolites sont dosés avec calcul du rapport entre les deux (indice de métabolisation).

Exemple : la débrisoquine sert à étudier le polymorphisme CYP2D6.

Son inconvénient reste que le résultat peut être influencé par une variable d'origine non génétique.

- *in vitro* : l'activité enzymatique ou la fixation sur des récepteurs est étudiée sur prélèvement sanguin ou biopsie.

Exemple : mesure de l'activité de la TPMT (thiopurine méthyltransférase) des globules rouges.

2.5. Effets délétères liés à la pharmacogénétique

Si la plupart des variations génétiques affectant le métabolisme ou les effets des médicaments sont sans importance clinique évidente, certaines peuvent entraîner des effets nocifs.

Les effets nocifs liés à la pharmacogénétique peuvent être classés en deux catégories :

- gène silencieux : la personne ne présente aucune particularité apparente. Seule, l'administration du médicament met en évidence l'existence d'un allèle particulier.

Le déficit en G6PD (glucose-6-phosphate-déshydrogénase) des globules rouges entraîne des crises graves hémolytiques à l'administration de médicaments (antipaludéens par exemple).

- maladie génétique : le patient présente une maladie à déterminisme génétique et l'administration de médicaments risque d'entraîner des effets indésirables.

Le caractère étant transmissible à la descendance, la même affection et les mêmes réactions peuvent être retrouvées dans la famille. Quelque fois, la réaction médicamenteuse est révélatrice de la maladie.

La méthémoglobinémie héréditaire récessive est due à un déficit en NADH-cytochrome b5 réductase et est caractérisée par une cyanose (trouble de fixation du dioxygène). Les médicaments oxydants sont contre-indiqués.

2.6. Conclusion

La pharmacogénétique permet une vaste application dans de nombreux domaines thérapeutiques. Cependant, elle est à l'heure actuelle encore trop théorique et très loin de ses promesses.

L'apport actuel de la pharmacogénétique se concentre sur les risques d'effets indésirables.

La pharmacogénétique peut servir à d'autres domaine d'étude comme la susceptibilité à certains polluants environnementaux par activation de procarcinogènes ou la susceptibilité à l'addiction.

La validation clinique de tests génétiques et la mise au point de nouvelles technologies (puces à ADN, PCR en temps réel) vont assurer le développement de la pharmacogénétique dans l'exercice médical courant.

Les axes de recherche permettront dans l'avenir d'obtenir une médecine prédictive et individualisée avec une efficacité complète sans présence d'effets secondaires.

B / LE TAMOXIFÈNE DANS LE CANCER DU SEIN

Le tamoxifène est le médicament d'hormonothérapie le plus utilisé chez les femmes avec une tumeur RH+ en cas de cancer du sein métastatique ou en stade précoce de la maladie en thérapie adjuvante. Il représente le traitement d'hormonothérapie de choix chez les femmes avant la ménopause.

De nombreux facteurs conduisent à une baisse d'efficacité du tamoxifène. Depuis quelques années, le rôle de la pharmacogénétique a été mis en avant dans le métabolisme du tamoxifène et dans son efficacité. Des variants des enzymes de métabolisation ainsi que d'autres médicaments interférant avec le métabolisme du tamoxifène seraient responsables d'une baisse des taux de molécules actives et par conséquent d'une moins bonne efficacité du tamoxifène.

Nous allons étudier la monographie du tamoxifène en premier lieu pour comprendre son mécanisme d'action et ses principaux effets indésirables.

Ensuite, nous consacrerons un chapitre à la métabolisation du tamoxifène pour mettre en avant l'implication de l'endoxifène dans l'efficacité de la thérapeutique. Les enzymes clés de métabolisation du tamoxifène seront étudiées pour comprendre leur importance dans l'efficacité clinique.

1. Monographie du tamoxifène

1.1. Présentation

Historiquement, la première synthèse du tamoxifène date de 1963 et il s'adressait initialement à un usage endocrinologique. Les premiers essais sur le cancer du sein débutent en 1971. Deux ans plus tard, son utilisation en tant que médicament est autorisée en Grande-Bretagne. En 1976, le tamoxifène est commercialisé en France sous le nom de NOLVADEX[®]. Il a été depuis généré par différents laboratoires : Arrow, Biogaran, EG, G Gam, Merck, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Téva et Zydus.

Le tamoxifène est référencé comme antinéoplasique et immunomodulateur.

Il se délivre uniquement sur ordonnance étant inscrit sur la liste I.

Les spécialités sont disponibles sous forme de comprimés sous plaquettes thermoformées opaques. Les dosages qui existent sur le marché sont les suivants : 10 et 20 mg pour 30 comprimés par boîte. Toutefois, un seul générique (Tamoxifène Téva) est commercialisé au dosage de 30 mg.

Le tamoxifène est présent sous forme d'un sel de citrate dosé à 15,2 mg/cp pour le dosage à 10 mg et 30,4 mg/cp pour celui de 20 mg.

Sa structure chimique est dérivée du triphényléthylène (figure 41).

Sa dénomination chimique est 2-[4-[(Z)-1,2-di(phényl)but-1-enyl]phenoxy]-N,N-diméthyléthylamine et sa formule moléculaire C₂₆H₂₉NO.

La molécule est rigide, fixe dans un plan et présente sous forme de mélanges racémiques : 99-101% du conformère Z qui possède une activité anti-estrogénique alors que la forme E a une action estrogénique.

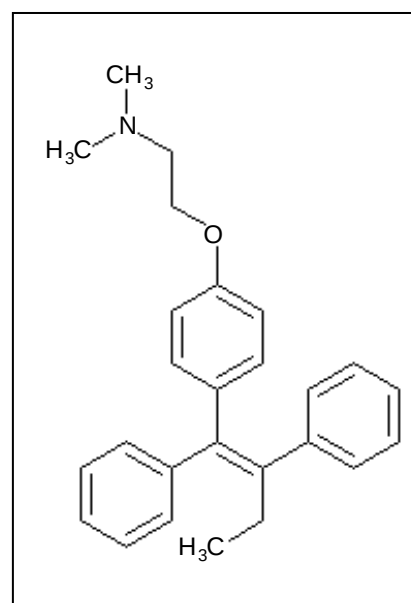


Figure 41 : Formule du tamoxifène

1.2. Rappels sur les récepteurs aux estrogènes et leurs ligands

Le développement et la différenciation terminale des seins sont sous la dépendance estro-progestative. Cette dépendance paraît très importante dans les cancers du sein et environ 70 % des cancers du sein ont des récepteurs aux estrogènes (RE+) (Maudelonde, 2006).

Les estrogènes sont des hormones synthétisées à partir de précurseurs androgéniques : testostérone et androstènedione (figure 42).

Leur synthèse est réalisée par l'intermédiaire d'une enzyme spécifique, l'aromatase (ou CYP19), présente dans les ovaires et dans le tissu adipeux.

Il a été prouvé que son taux restait élevé dans les cancers du sein hormonodépendants.

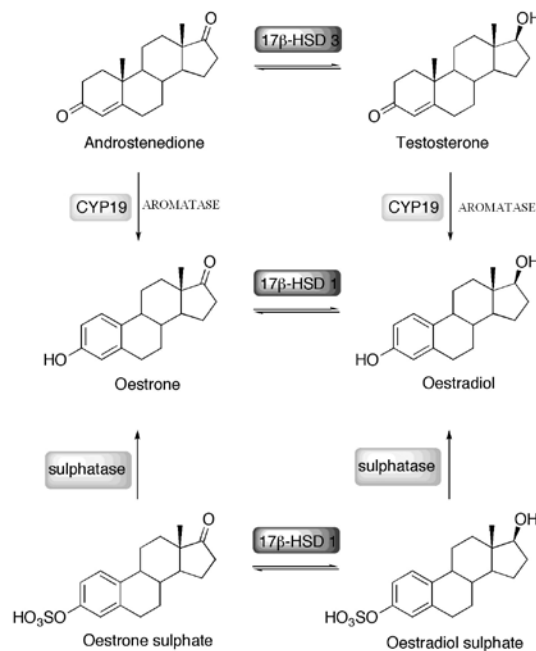


Figure 42 : Voie de biosynthèse des estrogènes (extrait de cardiff.uc.uk)

Les estrogènes agissent sur des récepteurs nucléaires (récepteurs aux estrogènes ou RE). Leur liaison est spécifique, de haute affinité et saturable.

Les RE sont présents dans l'organisme sous forme de deux sous-types : α et β . Le premier sous-type est codé par le chromosome 6 et le second par le chromosome 14.

Ces récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires qui comprennent les récepteurs des stéroïdes, de l'acide rétinoïque, de la vitamine D et des hormones thyroïdiennes. Ils ont tous la propriété d'agir comme des facteurs de transcription.

Au niveau de la structure, les RE sont constitués de 6 domaines nommés de A à F (figure 43) :

- A/B (ou domaine NH_2 terminal) assure la régulation de la transcription tissu-dépendante.

Il englobe le motif de transactivation AF1 (*activation function-1*) sur lequel se lient les co-activateurs.

- C : c'est le domaine de liaison à l'ADN. Sa structure secondaire est en *doigt de zinc* c'est-à-dire que deux atomes de zinc en interaction avec quatre résidus cystéyls assurent la cohésion des boucles de chaîne de protéines.

- EF : c'est le domaine de liaison du ligand endogène (estradiol) ou exogène (SERM). Il a une implication dans la dimérisation des récepteurs et l'interaction avec les protéines chaperonnes. Il a également une fonction de régulation de la transcription hormone-dépendante via le motif AF2 (Landry et Gies, 2004).

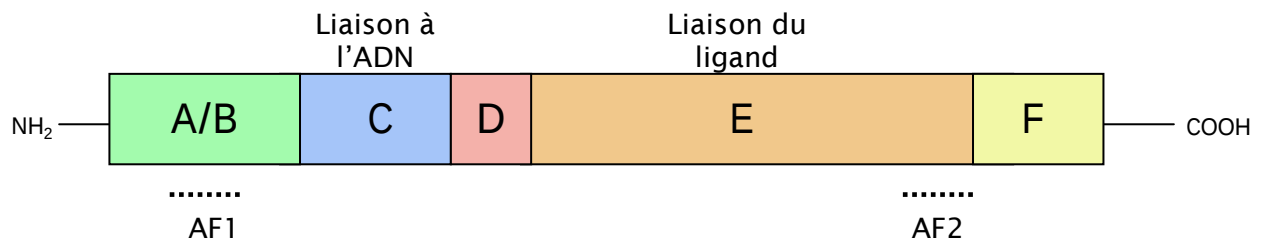


Figure 43 : Structure générale des récepteurs nucléaires (Landry et Gies, 2004)

Les localisations des RE restent variables tout comme l'affinité des estrogènes pour ceux-ci (Tableau X).

Généralement, les RE α sont plutôt impliqués dans la prolifération des cellules induites par les estrogènes alors que les RE β seraient plutôt liés dans la différenciation cellulaire due aux estrogènes.

Tableau X : Répartition des récepteurs aux estrogènes

ORGANES	Types de RE	
Seins	α	
Ovaires	α	β
Endomètre	α	
Vagin	α	
Hypophyse		β
Os	α	β
Tissu adipeux	α	
Foie	α	
Intestins		β
Cerveau		β
Thymus		β
Moelle osseuse		β

Poumons	α	β
Peau		β
Vaisseaux sanguins	α	β

Les récepteurs sont présents à l'état inactivé et des protéines chaperonnes, immunophilines et hsp (*heat shock proteins*), les protègent de la dégradation et garantissent une bonne conformation spatiale des récepteurs.

Les hsp ne sont pas spécifiques des estrogènes : elles interagissent avec, entre autres, l'insuline, le TNF, la NO-synthase et d'autres protéines impliquées dans la croissance des cellules tumorales. Des inhibiteurs d'hsp sont en cours d'évaluation en cancérologie.

Quand les estrogènes pénètrent la cellule-cible, ils se fixent sur ses récepteurs dans le noyau (figure 44). Cette liaison entraîne une modification de la conformation du récepteur.

Les récepteurs activés se lient par deux pour former un dimère : RE α/α , α/β et β/β .

Celui-ci se fixe ensuite sur des séquences spécifiques de l'ADN cellulaire : ERE *Estrogen Response Element* qui signifie Elément de Réponse aux Estrogènes.

Ces séquences palindromiques sont des régions promotrices répétées plusieurs fois avant le site de transcription des gènes cibles. Ce mécanisme produit une modulation de la transcription associée ici à une croissance cellulaire.

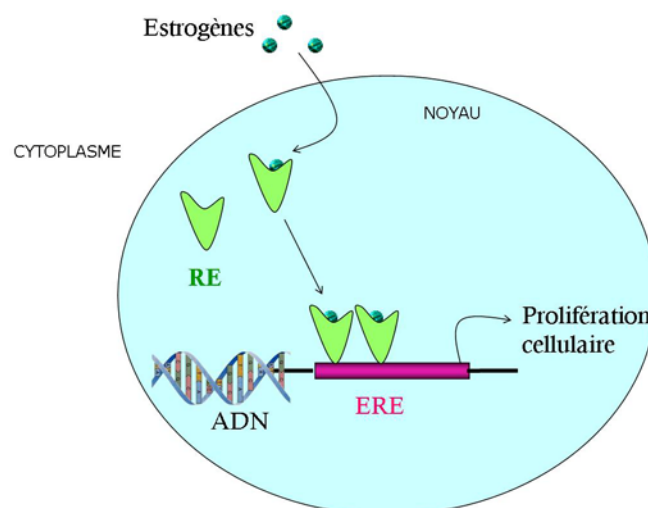


Figure 44 : Mécanisme d'action des estrogènes

Il faut ajouter l'existence de corépresseurs ou coactivateurs pour assurer une certaine homéostasie. En effet, il existe près d'une trentaine de coactivateurs tels qu'ERAP160 (*Estrogen Receptor Associated Protein 160*), SRC1 (*Steroid Receptor Coactivator 1*), RIP140 (*Receptor Interacting Protein 140*), etc...

Parallèlement à cela, s'ajoutent des corépresseurs formés de complexes multiprotéiques qui ont la capacité de désacétyler les histones : N-CoR (*Nuclear Receptor CoRepressor*) et SMRT (*Silencing Mediator for Retinoic acid Receptor*). La surexpression de N-CoR et SMRT *in vitro* inhibe l'agonisme partiel du tamoxifène pour RE α (Chabbert, 2001).

Un autre mode d'action a été identifié pour les RE : une régulation transcriptionnelle indirecte des ERE se fait par activation du complexe c-fos/c-jun via AP1 (*activation protein 1*) (De Crémoux, 2004).

Les effets physiologiques génomiques dus aux estrogènes sont de deux types :

- sexuels : chez la femme adulte, ils entraînent une multiplication cellulaire de l'endomètre, la sécrétion d'une glaire cervicale par le col utérin, le maintien de la trophicité et de l'hydratation du vagin et assurent un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une baisse de sécrétion de GnRH et FSH.
- métaboliques : une diminution des taux de LDL-cholestérol (protection cardiovasculaire) et une action anabolisante protéique (protection contre l'ostéoporose) sont observées.

1.3. Mécanisme d'action du tamoxifène

Les estrogènes règlent le développement physiologique et la fonction de la glande mammaire. Cependant, ils sont considérés comme des promoteurs de tumorigénèse mammaire par plusieurs mécanismes expliqués par :

- une action directe : prolifération cellulaire (figure 44).
- un mécanisme indirect : certains métabolites se comportent comme des adduits de l'ADN et provoquent des dommages sur celui-ci.

Il existe de nombreuses molécules agissant sur les RE soit d'une façon agoniste soit d'une façon antagoniste. Mais souvent une même molécule peut être les deux à la fois, sur des tissus différents. C'est ce qu'on appelle des modulateurs sélectifs au RE : des SERM.

Le tamoxifène et le raloxifène font partie des SERM mais leurs indications restent différentes : carcinome mammaire pour le tamoxifène et ostéoporose pour le raloxifène du fait de son activité œstrogénique sur les tissus osseux.

Les facteurs déterminant l'activité antagoniste/agoniste des SERM se situent à différents niveaux : nature du ligand, nature du récepteur, site de liaison, nature des protéines adaptatrices et corégulatrices.

Le tamoxifène agit par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol au niveau des récepteurs (RE) des cellules cancéreuses mammaires et de l'hypophyse (figure 45).

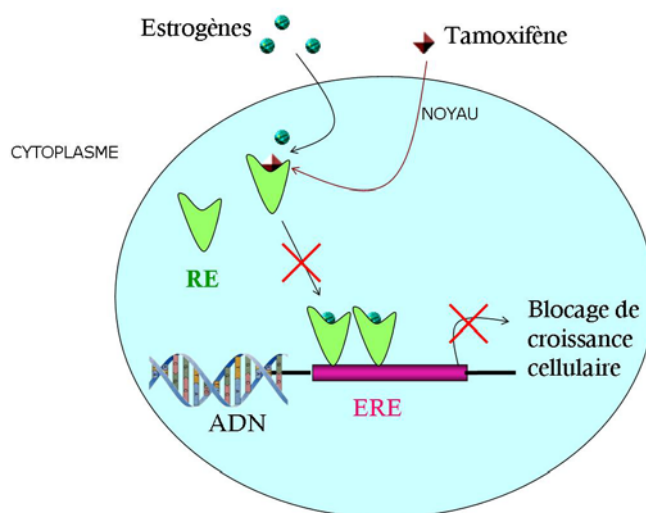


Figure 45 : Mécanisme d'action du tamoxifène

Son affinité est 20 fois supérieure par rapport à l'œstradiol (Chabbert, 2001). Il se lie préférentiellement à ER β . Il en résulte une modification conformationnelle des deux domaines AF1 et AF2 (le tamoxifène étant un agoniste partiel sur AF2). Ceci entraîne un blocage de la division cellulaire d'où un effet cytostatique.

Des études cliniques ont montré un taux de réponse avec rémissions complètes ou partielles d'environ 10 % chez des patientes avec des tumeurs RE- (RCP du tamoxifène). Ce résultat fait supposer l'existence d'autres modes d'action notamment la stimulation du TGF- β qui inhiberait la croissance cellulaire maligne des cellules RE- avec une apoptose.

De plus, le tamoxifène a montré une faible affinité pour les récepteurs des androgènes et par ailleurs, module l'activité des hormones peptidiques par action sur la membrane cellulaire.

Enfin, il inhiberait la prostaglandine synthétase et limiterait la prolifération de la tumeur.

Quelque soit le mécanisme, il entraîne une baisse de croissance tumorale pour les tumeurs RE+ et RE-.

Cependant, il exerce un effet estrogénique sur certains tissus tels que l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et sur les lipides sanguins (baisse du LDL-cholestérol associée à une diminution d'athérosclérose).

1.4. Indications

Le tamoxifène est indiqué dans une seule pathologie : le cancer du sein hormonodépendant où il peut être utilisé soit comme adjuvant en première intention (prévention des récurrences) ou soit dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur est RE+ et/ou RP+.

La posologie est de 20 mg/j en 1 à 2 prises (jusqu'à 40 mg/j) pendant 5 ans. Le traitement peut être pris indifféremment matin, midi et soir.

L'emploi de tamoxifène n'est pas recommandé chez les enfants car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Le coût de traitement journalier est de 0,57 à 1,18 € pour le médicament princeps.

En cas d'oubli d'une prise, le comprimé suivant sera pris à la prochaine prise du fait de la longue demi-vie du médicament. Il n'est pas recommandé de prendre deux comprimés à la fois.

1.5. Pharmacocinétique

Après administration orale, le pic de concentration sérique est atteint en 4 à 7 heures. Des concentrations élevées sont retrouvées dans les tissus ovariens, utérins et mammaires.

Le produit est fortement lié aux protéines plasmatiques : la fraction liée avoisine les 99 %.

La demi-vie de la molécule mère est d'environ 5 à 7 jours. Quant au métabolite N-déméthyltamoxifène (NDMTAM), elle est de 9 à 14 jours.

L'état d'équilibre des concentrations (ou plateau) est donc atteint après 5 à 6 semaines. Le taux sérique moyen est de 270 ng/mL.

La métabolisation est majoritairement hépatique : des réactions d'hydroxylation, de déméthylation et de conjugaison ont été observées et conduisent à la formation de plusieurs métabolites faisant intervenir différents cytochromes (voir figure 46) :

- N-déméthyltamoxifène (N-DMTAM).
- 4-hydroxy-tamoxifène (4-OHTAM) qui est un anti-estrogène puissant avec une affinité 100 fois supérieure *in vitro* pour les RE par rapport à la molécule-mère.
- endoxifène qui fait aussi figure de métabolite actif.

Les voies de métabolisation seront étudiées en détail dans le chapitre suivant.

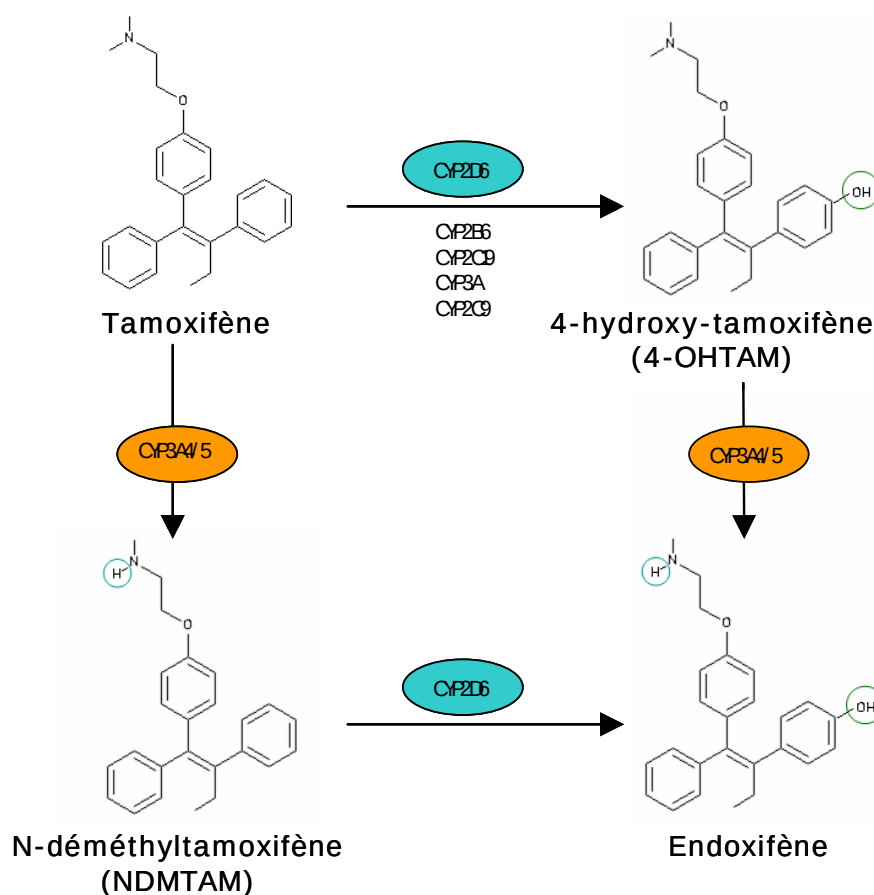


Figure 46 : Voie simplifiée de la métabolisation du tamoxifène

Des études ont montré que les concentrations de tamoxifène les plus élevées sont retrouvées dans le tissu mammaire, les ganglions lymphatiques et la muqueuse utérine (Furlanut *et al.*, 2007).

En plus de l'action sur les cellules mammaires, le tamoxifène et ses métabolites empêcheraient la propagation lymphatique. Cependant son action sur la muqueuse utérine est défavorable : il induirait la production de cellules malignes.

L'élimination se fait principalement dans les fécès après un cycle entérohépatique (sécrétion dans la bile). Concernant son élimination rénale, 1 % du produit est retrouvé dans les urines. À l'arrêt du traitement, le tamoxifène est encore présent dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines du fait de sa longue demi-vie.

1.6. Effets indésirables

Le tamoxifène est en général bien toléré. Ses effets indésirables sont souvent dose-dépendants (> 20 mg/j) et les effets graves sont rares.

En plus de pouvoir induire des troubles au niveau du cancer tels que des aggravations des symptômes en début de traitement et des douleurs au niveau de la tumeur, il peut entraîner une multitude d'effets secondaires qui sont classés par systèmes (RCP du tamoxifène) :

→ Système cardiovasculaire

- augmentation du risque d'accidents thromboemboliques : thrombose profonde et embolie pulmonaire (1-10 %).
- augmentation espace QT à haute dose.
- œdèmes périphériques, rétention hydrosodée.

→ Système nerveux central

- vertiges (1-10 %), étourdissements.
- céphalées (1-10 %).
- dépressions (1-10 %).

→ Dermatologie

- rashs cutanés (rare), éruptions, urticaire.
- réactions allergiques avec des cas d'œdème de Quincke.
- syndrome de Stevens-Johnson, érythèmes polymorphes (rare).
- alopécie.

→ Système endocrinien

- bouffées de chaleur : fréquentes (> 10 %) mais sans gravité, sueurs.

→ Système gastro-intestinal

- nausées et vomissements (25%) cédant au fractionnement des prises.
- pancréatites (rare).
- anorexie (1-10 %).

→ Système génito-urinaire

- saignements vaginaux (1-10 %), leucorrhées peu importantes.
- prurits vulvaires (1-10 %).
- kystes ovariens, fibromes.
- augmentation de la fréquence d'anomalies endométriales (hypertrophies, polypes, cancer de l'endomètre, sarcome utérin).

Le risque relatif à l'emploi de tamoxifène par rapport au placebo est de 3,1 pour le cancer de l'endomètre et de 4,0 pour le sarcome utérin (essai NSABP P-1, Fisher *et al.*, 2005).

- chez la femme non ménopausée : aménorrhée, dysménorrhée.

→ Système hépatique

- kystes hépatiques.
- élévation des enzymes hépatiques, transitoire (rare).
- cholestases, stéatoses, hépatites (rare).

→ Hématologie

- leucopénie associée à une anémie et/ou une thrombocytopénie.

→ Oculaire (suivi ophtalmologique recommandé)

- rétinopathies aux doses > 120 mg/j (rare).
- névrite optique, opacité cornéenne réversible, cataracte, cécité (rare).

→ Système respiratoire

- pneumopathies interstitielles exceptionnelles.

→ Métabolismes

- lipidique : hausse des triglycérides
- calcique : hypercalcémies (tôt dans la thérapie)

→ Système musculo-squelettique

- arthralgies, myalgies.
- crampes musculaires : jambes (1 - 10 %).

→ Grossesse

- tératogène, fœtotoxique et embryotoxique.

En conclusion, les principaux effets secondaires recensés sont les bouffées de chaleur, les nausées et les vomissements. Ils n'occasionnent pas d'interruption du traitement du fait de leur faible gravité.

Les signes de surdosage sont :

→ allongement de l'intervalle QT.

→ troubles neurologiques : tremblements, hyperréflexie, vertiges, troubles de la marche, convulsions.

Il n'y a pas d'antidote spécifique : le traitement reste symptomatique.

1.7. Interactions médicamenteuses

La co-administration de tamoxifène et de certains médicaments nécessite des précautions d'emploi :

- AVK (anti-vitamines K) : potentialisation par réduction de la métabolisation : les patientes devront contrôler plus fréquemment leur taux de prothrombine et leur INR.

- agents cytotoxiques : risque d’augmentation des accidents thromboemboliques.
- inhibiteurs du CYP2D6 : réduction du taux de métabolites actifs. En effet, ces médicaments empêchent la prise en charge du tamoxifène par le CYP2D6 et diminuent la production des dérivés actifs d’où une baisse d’activité du traitement anticancéreux (ces aspects seront plus particulièrement développés).

1.8. Contre-indications

- Grossesse, allaitement.
 - effet malformatif retrouvé en expérimentation animale. La grossesse est autorisée seulement deux mois après la fin du traitement.
 - le cancer du sein contre-indique l’allaitement.
- Hypersensibilité.
- Du fait de la présence de lactose, le tamoxifène n’est pas utilisé pas chez les patientes atteintes de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption de glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

1.9. Précaution d'emploi

Le traitement par tamoxifène nécessite un certain nombre de surveillance :

- dépistage du cancer de l’endomètre : le risque d’apparition d’une tumeur endométriale et d’un sarcome utérin est augmenté chez les patientes sous tamoxifène. Cela justifie une surveillance gynécologique attentive avec une surveillance annuelle. Avant l’instauration du traitement, une recherche préalable d’anomalie endométriale préexistante est effectuée.
- surveillance du taux d’estradiol avant ménopause : le tamoxifène peut entraîner de fortes élévations du taux plasmatique d’estradiol. La patiente se trouve exposée à un risque de grossesse ou à la survenue de kystes fonctionnels de l’ovaire et de ménométrorragies. Une association est possible avec un antigonadotrope progestatif.
- il est recommandé une surveillance accrue chez les patientes qui présentent un risque

d'accidents thromboemboliques.

→ en raison de l'action hypertriglycéridémisante du tamoxifène et de la survenue de pancréatite, une surveillance attentive du taux de triglycérides est réalisée chez les patientes qui présentent une hypertriglycéridémie.

→ une surveillance de la fonction hépatique est conseillée pour les traitements de longue durée (supérieur à deux ans).

D'autre part, le tamoxifène stimule parfois les ovulations et il n'est pas un contraceptif. Pour les femmes en âge de procréer, il est conseillé d'avoir une contraception efficace pendant le traitement.

Une consultation rapide est recommandée en cas de saignements vaginaux.

Enfin, le tamoxifène ainsi que les autres SERMs et les inhibiteurs d'aromatase sont classés comme substances interdites dans le code mondial antidopage (S4 : antagonistes et modulateurs hormonaux).

1.10. Evaluation clinique

a) Essais cliniques

Le tamoxifène est un médicament utilisé dans le cancer du sein depuis trois décennies. Il a fait l'objet de nombreuses études cliniques permettant de valider son efficacité clinique et son intérêt dans la prévention.

Le tamoxifène diminue les risques de rechute de 31 % et de décès de 18 % sachant que le bénéfice ne concerne que les tumeurs avec des récepteurs hormonaux (Delozier, 2004).

Le statut ganglionnaire ne change pas le risque de rechute mais en cas d'envahissement ganglionnaire, le bénéfice absolu est supérieur (Tableau XI). Les données confirment que le traitement doit être maintenu pendant 5 ans (Delozier, 2004).

Tableau XI : Résultats de l'essai EBCTCG sur l'effet du tamoxifène (Delozier, 2004)

Groupes	Réduction relative de	Réduction relative de
---------	-----------------------	-----------------------

	rechute	décès
Tamoxifène 1-2 ans	26,1 %	28 %
Tamoxifène 5 ans	40,3 %	24,5 %
→ sans chimiothérapie	43 %	22 %
→ avec chimiothérapie	35 %	30 %
→ N-	43 %	22 %
→ N+	37 %	26 %

Trois essais ont validé la pertinence de la durée de 5 ans *versus* 1 à 2 ans : l'essai suédois (*Swedish Breast Cancer Cooperative Group*), l'essai anglais du CRC (*Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group*) et l'essai français TAM01 (FNLCC).

➤ L'essai suédois a inclus 3 887 femmes. Il conclut par une baisse de 18 % du risque de rechute et de décès avec un traitement sur 5 ans.

➤ L'essai britannique du CRC a trouvé une réduction de 19 % du risque de rechute mais une baisse non significative du risque de décès d'après des résultats basés sur 2 937 patientes randomisées.

➤ L'essai français TAM01 comparaît 2 à 3 ans de traitement par tamoxifène contre 5 ans. L'analyse a mis en évidence une réduction de risque de rechute de 23 % sans amélioration sur la survie.

La toxicité à long terme est majorée avec des plus grandes durées de traitement : les principaux effets mis en évidence sont le risque thromboembolique et le cancer de l'endomètre (Delozier, 2004).

En prévention secondaire, plusieurs études (NSABP B-14 : *National surgical adjuvant breast and bowel project*, *Scottish trial*) montrent une réduction des cancers du sein controlatéraux.

La méta-analyse¹ d'Oxford qui date de 1992 confirme la diminution du pourcentage de cancers du sein controlatéraux de 2 à 1,3 % dont les résultats sont corrélés à la durée de traitement par tamoxifène (Cutuli *et al.*, 2009).

¹ Synthèse d'essais

Une méta-analyse du EBCTCG *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (Chabbert, 2001) a montré que :

- les récurrences et la mortalité ont significativement diminué après un suivi de 10 ans.
- les résultats sont en faveur des femmes ayant pris du tamoxifène pendant 5 ans et celles dont les tumeurs sont RE+.
- les bénéfices après 5 ans n'ont pas été démontrés
- concernant les cancers du sein métastatiques, chez 30 % des femmes, il y a une régression de la maladie après 12 mois de traitement.

La méta-analyse de Cuzick (2003) s'est intéressée à la prévention primaire par le tamoxifène via l'analyse de cinq essais de chimoprévention :

→ Deux études en Grande-Bretagne par le Royal Mardsen Hospital ont été réalisées d'octobre 1986 à juin 1993 puis poursuivies jusqu'à avril 1996 (2 471 femmes incluses avec un risque relatif de cancer du sein de 4 par rapport à la population générale).

- 1^{ère} analyse (1998, suivi médian de 70 mois) : il n'y a pas d'augmentation du nombre d'autres cancers sous tamoxifène.

- 2^{nde} analyse (2007, suivi médian de 156 mois) : la réduction des cancers du sein est non significative entre le groupe sous placebo et celui sous tamoxifène.

Les effets indésirables significatifs retrouvés sous tamoxifène sont : bouffées de chaleur, écoulements vaginaux, autres symptômes vaginaux, hystérectomies et cancers de l'endomètre.

→ L'essai de prévention P1 du groupe NSABP est une étude américaine sur 13 388 femmes de 1992 à 1997. Comme l'essai anglais, la moyenne du risque relatif était de 4. Les patientes sont séparées en deux groupes : les premières sont traitées par tamoxifène à la dose de 20 mg/j pendant 5 ans et les autres sont sous placebo.

Les résultats de 1998 (actualisée en 2005) ont montré une réduction des cancers du sein invasifs. La réduction du risque est significative pour les cancers RE+ et ne concerne pas les cancers RE-. Les effets secondaires graves (embolie pulmonaire et cancer de l'endomètre) sont plus fréquents dans le groupe tamoxifène.

→ L'essai italien (*Italian Tamoxifen Group*) a inclus 5 408 femmes hystérectomisées d'octobre 1992 à juillet 1997. Le tamoxifène est administré à 20 mg/j pendant 5 ans.

Il a été constaté une très légère réduction des cancers du sein dans le groupe tamoxifène. Quant aux effets secondaires, ils sont augmentés notamment les accidents thromboemboliques.

→ L'étude IBIS-I (*International Breast Cancer Intervention Study*) a été réalisée d'avril 1992 à mars 2001 sur 7 154 femmes. Le tamoxifène est administré à 20 mg/j pendant 5 ans.

Une réduction de 27 % de cancers du sein a été retrouvée. Le bénéfice est plus important chez les femmes de moins de 50 ans et chez celles n'ayant jamais eu de THS.

En parallèle, il existe une augmentation du cancer de l'endomètre non significatif et une augmentation significative des événements thromboemboliques.

L'interprétation de ces études est difficile en raison de l'hétérogénéité des patientes incluses.

Globalement, la méta-analyse observe une baisse de 38 % de l'incidence des cancers du sein avec le tamoxifène :

- tumeurs RE+ : incidence diminuée de 48 % (IC 95 % [36-58] ; $p < 0,0001$).
- tumeurs RE- : incidence légèrement augmentée (RR = 1,22 : IC 95 % [0,89-1,67]).

L'âge n'a pas d'influence sur la baisse des cancers du sein.

Le risque relatif de cancer de l'endomètre est multiplié par 2,4 avec un risque plus fort chez les femmes de plus de 50 ans. Le risque d'accidents thromboemboliques est multiplié par 1,9.

Le nombre de décès est égal dans les deux essais du *Royal Mardsen*, diminué dans l'étude italienne et celle du NSABP mais fortement augmenté pour l'essai IBIS-I.

Des études ont été menées avec le raloxifène qui est un SERM utilisé dans l'ostéoporose. Il réduit le risque de cancer invasif comme le tamoxifène.

Pour résumer, la chimoprévention avec le tamoxifène diminue les cancers du sein hormonodépendants mais n'agit pas dans le cas de cancers non hormonodépendants ni sur la survie globale.

Des effets indésirables ont été observés dont les plus graves sont les accidents thromboemboliques veineux et les cancers endométriaux (Cutuli *et al.*, 2009).

La prévention primaire du cancer du sein par le tamoxifène n'est pas justifiée en l'absence d'efficacité démontrée à ce jour.

L'avenir de la chimoprévention passera par une meilleure sélection des patientes à haut risque où l'efficacité du tamoxifène est la plus élevée en incluant les antécédents familiaux, les paramètres histologiques, les densités mammaires et osseuses élevées et les irradiations avant 30 ans.

A noter l'étude de Decensi *et al.* de 2003 qui compare l'efficacité du tamoxifène entre les dosages usuels (20 mg par jour) et des doses plus faibles (1 à 5 mg par jour). L'intérêt serait d'éviter le risque d'effets secondaires tels que les accidents thromboemboliques et les cancers endométriaux. Les résultats basés sur des taux de biomarqueurs ne permettent de conclure à une équivalence d'efficacité.

b) Résistance au tamoxifène

L'hormonothérapie du cancer du sein a prouvé son efficacité mais certaines patientes présentant des tumeurs hormonosensibles ne répondent pas au traitement.

Il existe différents facteurs de résistance au tamoxifène (De Crémoux, 2004) :

- modification de pharmacocinétique du tamoxifène avec des anomalies de métabolisation qui entraînent par exemple :
 - une baisse du taux d'endoxifène. Il pose la problématique sur la variabilité inter-individuelle dans l'efficacité du tamoxifène. Il sera étudié ultérieurement.
 - une isomérisation du 4-OH-tamoxifène et de l'endoxifène (passage des dérivés trans en dérivés cis qui leur confère des propriétés agonistes.
- mutation du RE : la structure modifiée (sites de liaison à l'ADN et au ligand) entraîne une prolifération cellulaire par effet agoniste. Toutefois, la fréquence des RE mutants reste infime.
- dualité de l'activité : la réponse initiale de la tumeur est une inhibition de la prolifération alors que la réponse secondaire est proliférative.
- perte de la réponse au TGF β sécrété par les cellules tumorales et stromales et hypersensibilité à l'effet estrogénique du tamoxifène.

- déséquilibre des coactivateurs et corépresseurs. Les corépresseurs SMRT et N-CoR inhibent la transcription médiée du complexe RE/tamoxifène.
- hypothèse sur le rôle de RE β qui régulerait différemment l'activité AF1 mais les résultats des publications sont contradictoires.
- action des facteurs de croissance et de leur récepteur : la surexpression d'HER2 provoque une résistance au tamoxifène.

c) Avenir du tamoxifène

Aux Etats-Unis, le tamoxifène est utilisé en prévention primaire chez les femmes à haut risque de cancer du sein : les différentes études menées valideront ou non cette nouvelle indication en Europe.

En 2004, des études ont montré l'effet antiprolifératif sur une tumeur par administration percutanée du 4-hydroxytamoxifène (Rouanet, 2004).

Cette voie d'utilisation permet d'éviter le passage systémique et son cortège d'effets indésirables. Le 4-hydroxytamoxifène inhibe la prolifération dans les lignées cellulaires mammaires normales et cancéreuses *in vitro*.

L'inhibition de la prolifération cellulaire est équivalente sous application topique mammaire d'un gel hydro-alcoolique de 4-hydroxytamoxifène aux doses de 1 et de 2 mg et sous tamoxifène oral. Les effets indésirables du tamoxifène sont modérés et aucun effet grave n'est apparu.

L'intérêt thérapeutique du gel est en cours d'évaluation dans des essais cliniques contrôlés dans trois champs d'application : cancer du sein, chimoprévention du cancer du sein pour les femmes à risque et pathologies mammaires bénignes estrogénodépendantes.

Dans l'avenir, les scientifiques s'intéressent à l'activité d'oligonucléotides qui agiraient directement sur l'ADN pour bloquer soit la transcription des RE soit celle des ERE.

Le tamoxifène génère des phénomènes de résistance chez certaines patientes : l'étude de sa métabolisation est un paramètre d'importance pour mieux comprendre ce phénomène.

2. Voies de métabolisation du tamoxifène

L'étude de la métabolisation du tamoxifène, les caractéristiques de ses métabolites et le rôle de certaines enzymes de biotransformation pourraient permettre d'expliquer les variations interindividuelles de l'efficacité de la thérapie, les interactions avec certains antidépresseurs et la fréquence de certains effets indésirables.

La pharmacogénétique étudie les liens entre polymorphisme génétique et variabilité de la réponse à l'effet d'un médicament c'est-à-dire l'efficacité thérapeutique et la toxicité.

L'étude du lien entre les polymorphismes du CYP2D6 et la réponse clinique au tamoxifène fait l'objet de plusieurs études.

Des études ont mis en évidence des différences de survie sans récives selon le statut métaboliseur chez les femmes ménopausées. Pour les femmes non ménopausées, aucune étude n'a été menée alors que le tamoxifène est prescrit en première intention pour cette population.

Tout d'abord, il s'agit dans ce chapitre d'une analyse détaillée de la métabolisation du tamoxifène avec les propriétés des métabolites primaires et secondaires.

Les enzymes de cette biotransformation seront cités en mettant en avant les enzymes les plus importantes dont le CYP2D6.

L'accent sera mis sur les métabolites actifs que sont le 4-OHTAM et l'endoxifène.

Ensuite, il sera question des différents polymorphismes des gènes prédictifs de l'activité enzymatique : CYP2D6 et SULT1A1.

2.1. Métabolites du tamoxifène

Le tamoxifène est majoritairement métabolisé dans les hépatocytes par les cytochromes P450 pour produire plusieurs métabolites. Plusieurs d'entre eux bénéficient d'une activité anti-estrogénique plus importante que le tamoxifène lui-même.

Les voies primaires et secondaires de la métabolisation du tamoxifène ont été récemment évaluées *in vitro* et les CYP3A4 et 2D6 sont identifiés comme les enzymes principales.

La variabilité d'activité de ces cytochromes P450, en raison des polymorphismes génétiques ou causés par des interactions médicamenteuses, altère l'efficacité du tamoxifène.

La figure 47 représente un schéma complet de la métabolisation du tamoxifène : l'épaisseur des flèches est proportionnelle à l'affinité du substrat dans les réactions.

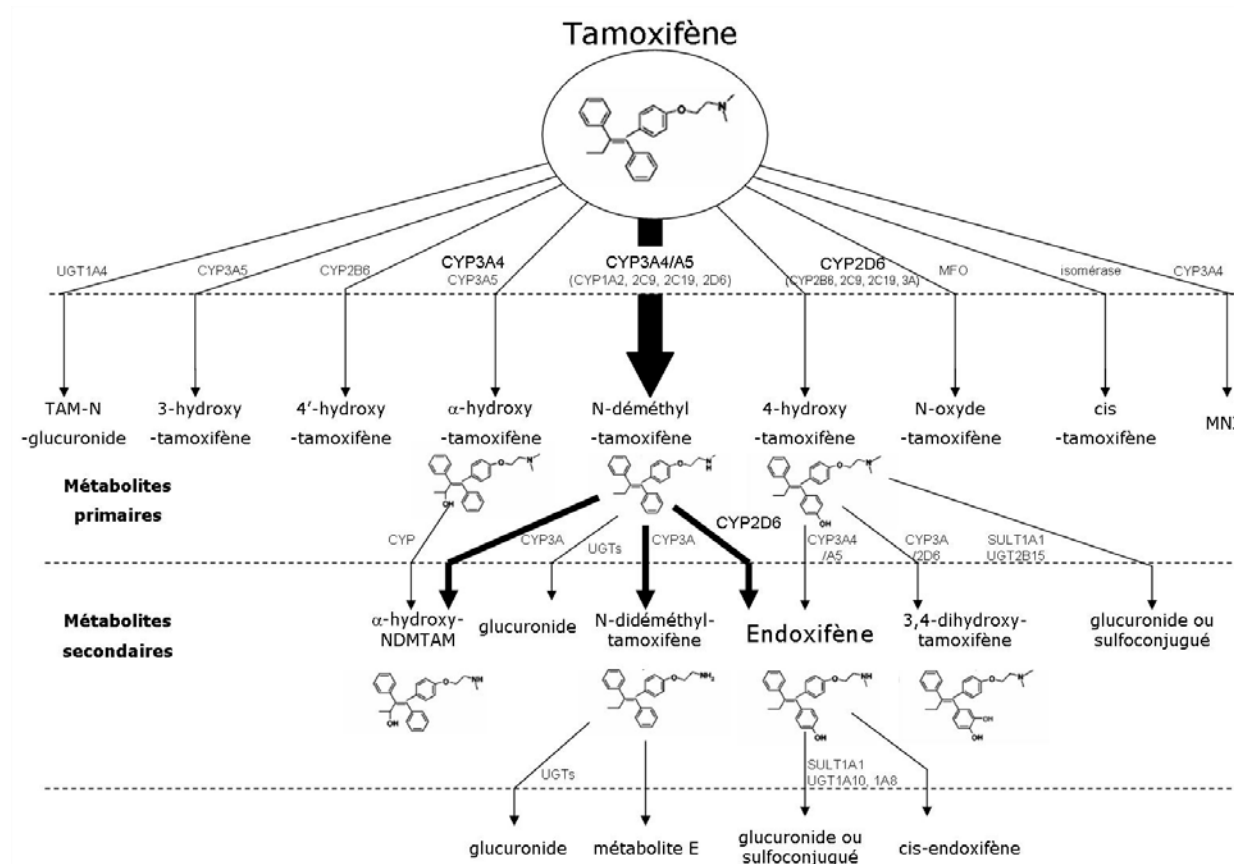


Figure 47 : Métabolisation du tamoxifène

a) Métabolites primaires (Desta *et al.*, 2004)

La voie principale de métabolisation passe par une N-déméthylation produisant le N-déméthyltamoxifène : NDTAM (92 % du tamoxifène est converti en NDTAM).

Il est produit à l'aide du CYP3A4 et 3A5 (figure 48).

Une autre voie moins importante que la première voie fait intervenir le CYP2D6 (CYP2B6, 2C9, 2C19 et 3A y participent dans une moindre mesure) et catalyse l'hydroxylation du tamoxifène en 4-hydroxytamoxifène : 4-OHTAM (7 %).

En dehors de ces deux voies, le tamoxifène peut être directement métabolisé en :

- α -hydroxytamoxifène par le CYP3A4 et 3A5.
- N-oxyde-tamoxifène par un système MFO correspondant à des mono-oxygénases à CYP450 (MFO 1 et 3). Certains auteurs rapportent que le N-oxyde-tamoxifène peut se reconvertir en tamoxifène par certains CYP dont les CYP2A6, 1A1, 3A4 (Parte *et al.*, 2005).
- glucuronide par glucuronoconjugaison (UGT1A4).
- dérivé cis par isomérisation.
- 3-hydroxy-TAM par le CYP3A5 (mais aussi par les CYP2B6 et CYP3A4).
- 4'-hydroxytamoxifène par le CYP2B6 (également par le CYP219 et le CYP2D6).
- MNI (métabolite non identifié) par le CYP3A4 (ainsi que les CYP3A5, 2B6 et 2C8).

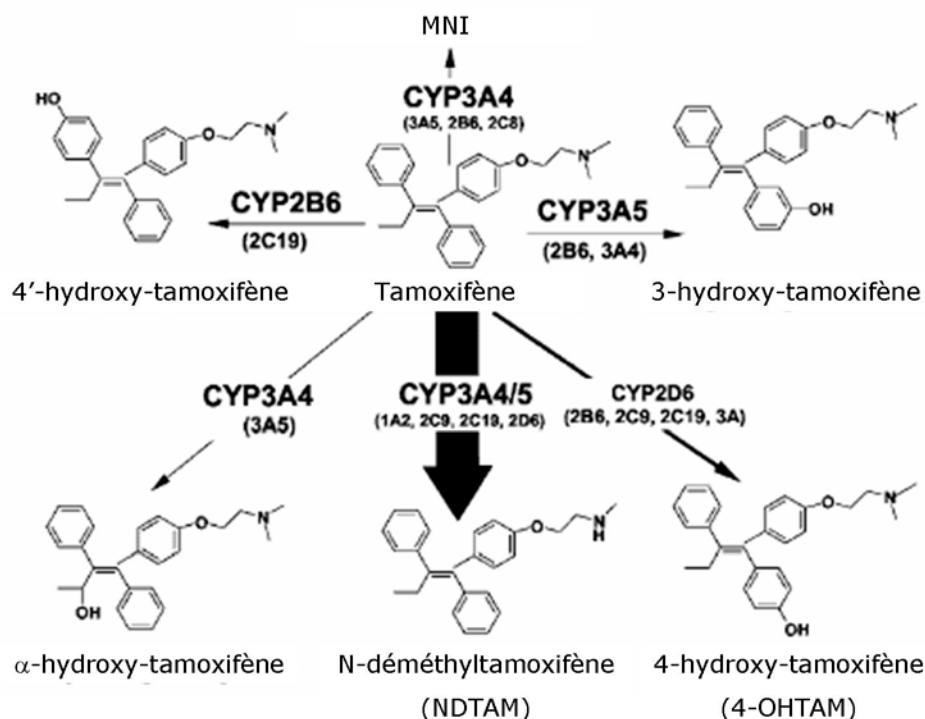


Figure 48 : Métabolisation primaire simplifiée du tamoxifène (Desta *et al.*, 2004)

b) Métabolites secondaires

Les deux voies principales convergent pour produire le même métabolite 4-hydroxy-N-déméthyltamoxifène appelé endoxifène par :

- hydroxylation du N-déméthyltamoxifène (NDMTAM) par le CYP2D6.
- déméthylation du 4-OHTAM par le CYP3A4/5 (figure 49).

NDMTAM : en dehors de l'hydroxylation en endoxifène, le NDTAM peut être :

- α-hydroxylé en α-hydroxy-NDMTAM par le CYP3A.
- déméthylé une nouvelle fois en N-didéméthyltamoxifène par le CYP3A.
- conjugué en glucuronide.

4-OHTAM : en plus de la déméthylation en endoxifène, le 4-OHTAM est converti en :

- 3,4-dihydroxytamoxifène, l'hydroxylation est réalisée par le CYP3A et 2D6. Ce composé est capable de se lier de façon covalente aux protéines et à l'ADN ce qui contribuerait aux effets toxiques et carcinogènes du traitement.

- conjugué en O-glucuronide ou N⁺-glucuronide (UGT1A4, 2B7, 1A8 et 2B15)
- sulfoconjugué par la SULT1A1 (SULT2A1, SULT1E1).

- isomérisé en dérivé cis-4-OHTAM, moins puissant que le dérivé trans. Le cis-4-OHTAM est ensuite conjugué par les mêmes enzymes que le 4-OHTAM mais leurs affinités semblent différentes.

L' α -hydroxytamoxifène peut être biotransformé en α -hydroxy-NDMTAM ou conjugué par la SULT2A1 en α -hydroxytamoxifène-sulfate qui se comporte comme un adduit d'ADN.

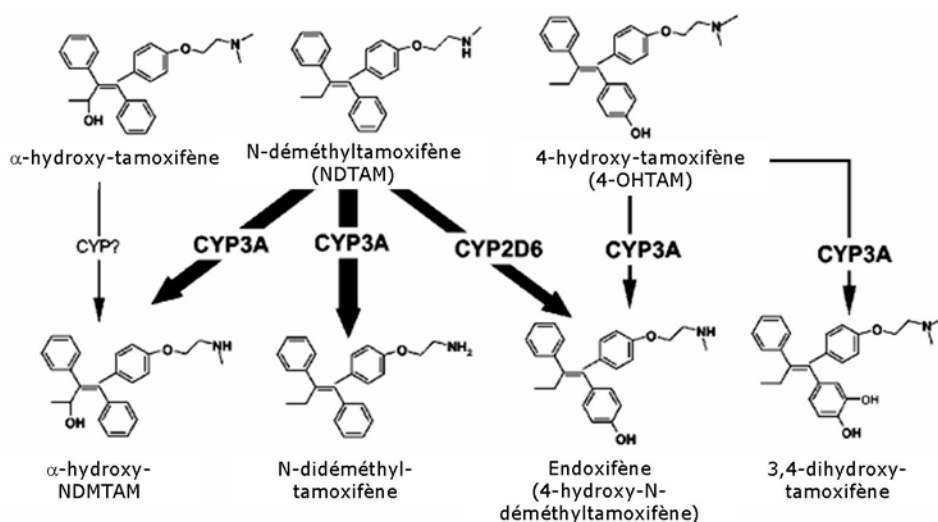


Figure 49 : Métabolisation secondaire simplifiée du tamoxifène (Desta *et al.*, 2004)

Enfin, - le N-didéméthyl-TAM est transformé en métabolite E qui possède des activités estrogénique *in vitro*.

- l'endoxifène peut être :

- sulfoconjugué par la SULT1A1.
- conjugué par l'UGT1A10 ou l'UGT1A8 en endoxifène-O-glucuronide.
- isomérisé en cis-endoxifène lui-même conjugué (UGT1A10 ou SULT)

Hormis l'endoxifène et le 4-hydroxytamoxifène, aucun autre métabolite actif n'a été décrit (Tableau XII).

Tableau XII : Tamoxifène et ses métabolites (Braush *et al.*, 2009)

Composés	Taux plasmatiques (nmol/L)	Antagonisme sur le RE	Affinité pour le RE	Rôle du CYP2D6
Tamoxifène	190-420	Faible	2 %	
Endoxifène	14-130	Fort	188 %	presque exclusif
4-OH-tamoxifène	3-17	Fort	188 %	parmi d'autres
N-déméthyltamoxifène	280-800	Faible	1 %	mineur

N- didéméthyltamoxifène	90-120	Faible		néant
Tamoxifène-N-oxyde	15-24	Faible		néant
3,4- dihydroxytamoxifène	/	Faible	haute affinité	partagé avec le CYP3A4

En conclusion, dans la métabolisation du tamoxifène, il existe trois métabolites importants : l'endoxifène, le 4-hydroxytamoxifène (4-OHTAM) et le N-déméthyltamoxifène (NDMTAM). Le CYP2D6 joue un rôle fondamental dans l'activité du tamoxifène et dans une moindre mesure la SUL1A1 et le CYP3A4.

c) Activités comparées des trois principaux métabolites

L'endoxifène a une affinité 100 fois plus élevée pour les RE que le tamoxifène. De plus, il est 30 à 100 fois plus puissant que celui-ci dans l'activité antiprolifératif des cellules RE+ *in vitro* (Desta *et al.*, 2004).

La concentration du métabolite le plus élevé est celle du N-déméthyltamoxifène : la concentration est 50 fois plus élevée que le 4-hydroxytamoxifène (Barrière *et al.*, 2010).

Des études *in vitro* suggèrent que l'activité pharmacologique et la puissance de l'endoxifène et du 4-OHTAM sont similaires (Lim *et al.*, 2005).

En administration chronique de tamoxifène, la concentration plasmatique d'endoxifène est 5 à 10 fois plus élevée que le 4-OHTAM (Barrière *et al.*, 2010).

En se basant sur les valeurs de concentrations plasmatiques et leurs activités similaires *in vitro*, l'endoxifène apparaît comme le métabolite le plus actif et par conséquent celui étant responsable de l'effet significatif du tamoxifène.

Le rôle du CYP2D6 dans l'efficacité du tamoxifène est primordial car il permet la production de l'endoxifène.

2.2. Focus sur le CYP2D6

a) Généralités

Il fait partie des cytochromes les plus étudiés. Il est codé par le chromosome 22 et son gène possède neuf exons. Son rôle n'est pas significatif dans le métabolisme endogène et son absence ne semble pas affecter la santé d'une personne.

Il représente 2 % des cytochromes hépatiques mais il métabolise 25 % des médicaments (Barrière *et al.*, 2010) : des antidépresseurs tricycliques et IRS, des bêta-bloquants, des neuroleptiques, la codéine, la débrisoquine, le dextrométhorphan, la flécaïnide, la spartéine...

Dans la thérapie anticancéreuse, en plus d'intervenir dans le métabolisme du tamoxifène, il intervient dans celui du géfitinib et de l'imatinib.

b) Polymorphismes génétiques du CYP2D6

Le polymorphisme du CYP2D6 est aussi nommé « polymorphisme débrisoquine/spartéine » car ce sont ces deux substances qui ont d'abord été utilisées pour l'étudier. Actuellement, c'est le dextrométhorphan qui est utilisé pour étudier le polymorphisme du CYP2D6.

L'utilisation d'un médicament-sonde (spartéine) a permis de conclure à une distribution quadrimodale de l'activité enzymatique du CYP2D6 aboutissant à 4 principaux phénotypes (Barrière *et al.*, 2010) classés en :

- métaboliseurs lents, à activité enzymatique nulle ou *poor metabolizers* : **PM** (gène inactif ou absent). Ils représentent 7 % de la population¹. Le taux de spartéine est très augmenté.

- métaboliseurs intermédiaires ou *intermediate metabolizers* : **IM**.

Le taux de spartéine est augmenté. Ils sont de l'ordre de 20 % dans la population.

- métaboliseurs rapides, à activité normale ou *extensive metabolizers* : **EM**.

Le taux de spartéine est bas. Ils sont majoritaires dans la population (environ 70 %).

- métaboliseurs ultrarapides ou *ultra-rapid metabolizers* : **UM**.

Le taux de spartéine est très nettement diminué. Ils ne concernent que 2 % de la population.

Au niveau pratique, pour les métaboliseurs lents, la codéine est moins efficace car elle se métabolise lentement en morphine.

Quant aux neuroleptiques, ils sont plus efficaces mais avec un risque accru d'effets extrapyramidaux.

La répartition quadrimodale est également valable pour le tamoxifène sachant que l'endoxifène est plus puissant que le tamoxifène, la conséquence clinique est inversée : les

¹ Données concernant la population caucasienne.

patients UM ont des taux d'endoxifène très élevés et pourraient bénéficier d'une meilleure efficacité du tamoxifène par rapport aux patients PM et leurs taux bas d'endoxifène.

Les patients EM sous inhibiteur fort du CYP2D6 (paroxétine par exemple) et les patients PM ont des valeurs d'endoxifène superposables.

Il a été mis en évidence près de 80 variants différents responsables des polymorphismes génétiques du CYP2D6.

La nomenclature des variants a été présentée antérieurement dans le paragraphe consacré aux cytochromes P450. Ils sont désignés par une astérisque suivie d'un chiffre (le variant *1 représentant le variant le plus fréquent).

Concernant le CYP2D6, quatre groupes de variants distincts sont répertoriés : les allèles prédictifs pour :

- une activité normale : *1 et *2.
- une activité intermédiaire : *9, *10 et *41.

Les mutations entraînent la production de protéines conformationnelles différentes de l'enzyme normale.

- une activité nulle : *3, *4, *5 et *6.

Les protéines ne sont pas traduites en totalité et l'épissage alternatif génère un peptide inactif.

Les particularités de ces variants sont présentées dans le Tableau XIII.

Les altérations génétiques à l'origine de ces variants sont surtout des substitutions de base (SNP) et dans une moindre mesure des délétions (exemple : le variant *5).

**Tableau XIII : Principaux variants du CYP2D6 dans la population caucasienne
d'après Zanger *et al.*, 2004 et de Leon *et al.*, 2009**

Allèle	Altérations géniques (anomalie caractéristique en gras)	Fréquence allélique (%)	Activité prédictive
*1	-	37	normale
*2	-1584C>G conversion 2D6/2D7 (intron 1)	16	normale

	2850C>T 4180G>C		(mutations silencieuses)
*3	A2549del → 260 ter (codon stop)	18	nulle
*4	100C>T 974C>A 984A>G 1846G>A → 182 ter (codon stop) 4180G>C	21	nulle
*5	délétion chromosomique	23	nulle
*6	T1707del → 153 ter (codon stop)	11	nulle
*9	AGA2613-5del	29	diminué
*10	100C>T 4180G>C	1	diminuée
*41	-1584C>G conversion 2D6/2D7 (intron 1) 2850C>T 2988G>A 4180G>CA	10	diminuée

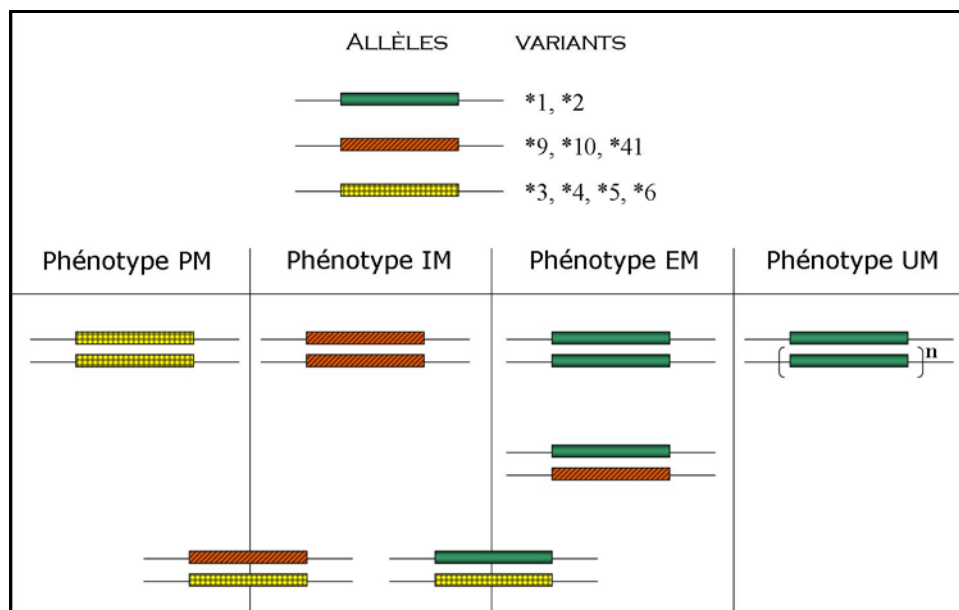
En ce qui concerne les quatre phénotypes d'expression du CYP2D6 :

- les patients UM sont déterminés par la duplication unique ou multiple du gène normal.
- les patients EM sont caractérisés par deux possibilités :
 - homozygotes (allèles EM/EM).
 - hétérozygotes (allèles EM/IM).
- les patients IM ont un génotype homozygote IM/IM.
- les patients PM disposent d'un génotype homozygote PM/PM (figure 50).

En plus, certains cas d'hétérozygoties ne semblent pas clairement correspondre à un phénotype particulier.

Les hétérozygotes EM/PM sont jugés par certains, phénotypes EM et par d'autres IM, tout comme les hétérozygotes IM/PM qui sont considérés soit phénotype IM ou soit PM.

Après le variant *1, c'est le variant *4 qui est le plus représenté avec une fréquence allélique de 12 à 21 %. Les homozygotes *4/*4 à activité enzymatique nulle (PM) représentent 7 % de la population.



**Figure 50 : Correspondance entre haplotypes et phénotypes du CYP2D6
(Barrière *et al.*, 2010)**

Toutes ces données ont été établies selon des patients appartenant à la population caucasienne. En ce qui concerne les autres ethnies, la fréquence des variants est différente.

Dans la population asiatique, le variant *10, prédictif d'une activité intermédiaire concerne 40 à 70 % des patients. Il existe environ moins d'1 % de métaboliseurs lents dans la population chinoise et japonaise (Lim *et al.*, 2007).

Les afro-américains sont 35 % à avoir un statut IM. Les métaboliseurs ultrarapides représentent 30 % des africains de l'est.

Les orientaux métabolisent plus lentement les substrats du CYP2D6.

Le Tableau XIV est une synthèse des allèles majeurs du CYP2D6, de leur activité et de leur proportion dans 3 populations différentes :

Tableau XIV : Synthèse sur les allèles du CYP2D6 (Ingelman-Sundberg, 2005)

Major variant alleles	Consequence	Allele frequencies (%)		
		Caucasians	Asians	Black Africans
<i>CYP2D6*2xn</i>	Increased enzyme activity	1-5	0-2	2
<i>CYP2D6*4</i>	Inactive enzyme	12-21	1	2
<i>CYP2D6*5</i>	No enzyme	27	6	4
<i>CYP2D6*10</i>	Decreased activity	1-2	51	6
<i>CYP2D6*17</i>	Decreased activity	0	0	20-35
<i>CYP2D6*41</i>	Decreased activity	8-10	0-2	11-14

2.3. La SULT1A1

Parallèlement aux cytochromes P450, les sulfotransférases 1A1 peuvent présenter des polymorphismes. Des résultats ont montré que le statut génétique pour le SULT1A1 influence la pharmacocinétique du tamoxifène. Alors que des études portant sur le nombre de copies du gène de la SULT1A1 n'ont pas retrouvé de liens avec la cinétique du tamoxifène.

La SULT1A1 est impliquée dans la métabolisation du tamoxifène à plusieurs niveaux (Gjerde *et al.*, 2007) :

- il produit le 4-hydroxysulfotamoxifène à partir du 4-hydroxytamoxifène.
- il catalyse la réaction d'endoxifène en sulfo-endoxifène.
- enfin, il intervient dans la conjugaison du métabolite E.

Le rôle du SULT1A1 est principalement d'intervenir dans la clairance du métabolite actif : l'endoxifène.

La population caucasienne est divisée en trois groupes (Gjerde *et al.*, 2007) dont les génotypes de la SULT1A1 sont :

- Wt/Wt (50 % de la population) : c'est le génotype normal (allèles sauvages).
- Wt/*2 (33 %) : la population est hétérozygote pour le gène.
- *2/*2 (17 %) : les deux allèles sont mutés.

Le polymorphisme de la SULT1A1 le plus fréquent Wt/*2 (638G>A : Arg213His) est associé à une réduction de la demi-vie de la protéine (Wegman *et al.*, 2005).

Sa fréquence allélique est de 30 à 40 % chez les africains et seulement de 0 à 8 % chez les asiatiques (Tan *et al.*, 2008).

C / ETUDES SUR LA VARIATION D'EFFICACITE DU TAMOXIFENE

Les effets thérapeutiques du tamoxifène peuvent être diminués en cas de trouble du processus enzymatique qui convertit le tamoxifène en endoxifène. Ce dysfonctionnement peut être causé soit par un polymorphisme génétique du CYP2D6 avec une enzyme d'activité plus faible soit par co-administration de substances inhibitrices du CYP2D6.

Les objectifs de cette partie sont d'analyser les différentes études réalisées dans ce domaine et d'interpréter leurs résultats et leurs limites. *Primo*, les études concernant le CYP2D6 seront abordés et constituent la partie la plus détaillée. *Secundo*, les études de la SULT1A1 qui ont pour but de montrer son intérêt dans la cinétique du tamoxifène et de songer à ses perspectives d'avenir. *Tertio*, l'accent sera mis sur les interactions médicamenteuses évitables avec le tamoxifène : il s'agit des inhibiteurs du CYP2D6 dont les antidépresseurs IRS. D'autres polymorphismes concernant la cinétique ou l'action du tamoxifène seront cités. Pour finir, la place de la pharmacogénétique sera discutée dans l'hormonothérapie du cancer du sein avec des applications cliniques comme la prescription individualisée sur le statut hormonal et l'activité enzymatique.

1. Polymorphismes génétiques

1.1. Polymorphismes du CYP2D6 et tamoxifène

Ce chapitre présente les études concernant le génotype du CYP2D6 à deux niveaux d'investigation qui sont l'association entre le génotype CYP2D6 et les taux de métabolites actifs du tamoxifène d'une part, et le lien entre le génotype du CYP2D6 et les résultats cliniques. Ensuite, il sera traité du polymorphisme du CYP2D6 en fonction de l'activité thérapeutique du tamoxifène en traitement préventif.

Il sera abordé le rapport entre le génotype du CYP2D6 et l'apparition d'effets indésirables du tamoxifène.

a) Génotype du CYP2D6, métabolites actifs et efficacité clinique

Pour les métaboliseurs lents (faible activité CYP2D6), il a été retrouvé des taux plus faibles d'endoxifène par rapport aux métaboliseurs rapides : les différentes études cliniques menées n'ont pas abouti à un consensus sur un lien entre génotype du CYP2D6 et survie des patientes.

Une étude américaine a évalué le statut génotypique (CYP2D6, CYP2C9, CYP3A5 et SULT1A1) de 80 patientes sur les concentrations plasmatiques du tamoxifène et de ses

métabolites (Jin *et al.*, 2005). Les dosages plasmatiques ont été réalisés après 1 et 4 mois de thérapie par le tamoxifène (20 mg par jour).

→ Le CYP2D6 fut la seule enzyme pour laquelle une association significative entre génotype et concentrations plasmatiques du tamoxifène et de ses métabolites fut trouvée.

Après 4 mois de thérapie, les taux plasmatiques d'endoxifène étaient significativement plus bas chez les femmes homozygotes Vt/Vt pour un variant (20,0 nM : IC 95 %, [11,1-28,9]) et chez les femmes hétérozygotes Wt/Vt (43,1 nM : IC 95 %, [33,3-52,9]) que chez les femmes homozygotes Wt/Wt pour l'allèle sauvage (78,0 nM : IC 95 %, [65,9-90,1] $p = 0,003$) (figure 51).

Les patientes hétérozygotes CYP2D6 Wt/*3, Wt/*4, Wt/*5 et Wt/*6 avaient des taux d'endoxifène deux fois plus bas par rapport aux patientes avec le gène sauvage (43,1 *versus* 78 nM en moyenne). Quant aux patientes *4/*4, les taux d'endoxifène étaient 4 fois plus bas par rapport aux patientes Wt (20 *versus* 78 nM en moyenne).

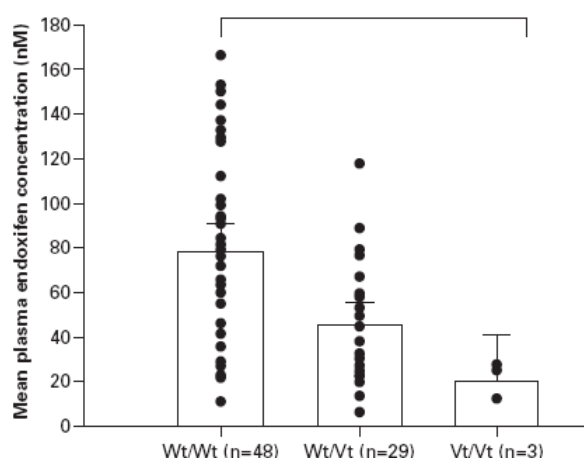


Figure 51 : Taux plasmatiques d'endoxifène suivant le génotype CYP2D6 (Jin *et al.*, 2005)

Ceci suggère un effet gène-dose du CYP2D6 sur les concentrations plasmatiques d'endoxifène. Borges *et al.* (2006) a retrouvé ce même effet dans une étude prospective sur 158 patientes atteintes de cancer du sein.

Quant à l'efficacité du tamoxifène, six études rétrospectives (dont deux réalisées par la même équipe) suggèrent un lien entre certains polymorphismes du CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène alors que deux autres ne retrouvent pas de lien (Barrière *et al.*, 2010).

⇒ Certains polymorphismes CYP2D6 sont prédictifs de l'efficacité du tamoxifène dont six études publiées l'ont démontrée :

1 et 2 - L'essai NCCTG 89-30-52 s'est intéressé à des patientes caucasiennes ménopausées traitées par tamoxifène à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans (190 patientes au total).

L'allèle CYP2D6*4 était analysé en comparaison de l'allèle normal Wt (Goetz *et al.*, 2005). Une étude complémentaire a été réalisée en prenant en compte la co-administration d'inhibiteurs du CYP2D6 (Goetz *et al.*, 2007).

Les objectifs étaient de déterminer la relation entre génotype et période sans rechute, survie sans récurrence et survie globale. L'objectif secondaire était de déterminer l'incidence des bouffées de chaleur suivant le génotype.

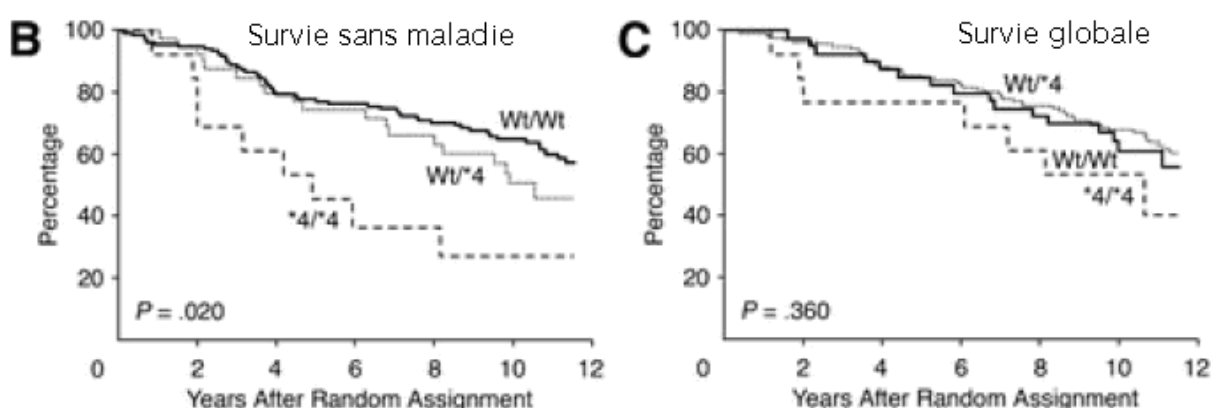


Figure 52 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie (B) et de la survie globale (C) pour des patientes *4/*4, Wt/Wt et Wt/*4 (Goetz *et al.*, 2005)

→ Avec un suivi médian de plus de 10 ans, les deux études ont conclu que les patientes PM (*4/*4) et/sous inhibiteurs forts du CYP2D6 ont une survie sans maladie significativement plus courte par rapport au EM (Wt/Wt) et IM (*4/Wt) avec cependant aucune différence pour la survie globale (figure 52). Le risque relatif de survie sans maladie est quantifié à 1,6 (IC 95 %, [1,06-2,43] ; $p = 0,027$).

Une analyse de ces données a montré que la survie à deux ans sans rechute était de 68 % pour les patientes PM comparés aux 98 % des patientes EM ($p = 0,09$).

3 – Une étude allemande rétrospective avec un suivi médian de 71 mois comprenait deux groupes de patientes caucasiennes : le premier était sous tamoxifène (206 femmes) et le second sans tamoxifène dit groupe témoin (280). L'étude s'est intéressée aux allèles CYP2D6*4, *5, *10 et *41 mais aussi aux variants du CYP2C19 (Schroth *et al.*, 2007).

→ Concernant les patientes sans tamoxifène, les données ne montrent pas de différence significative (figure 53, A).

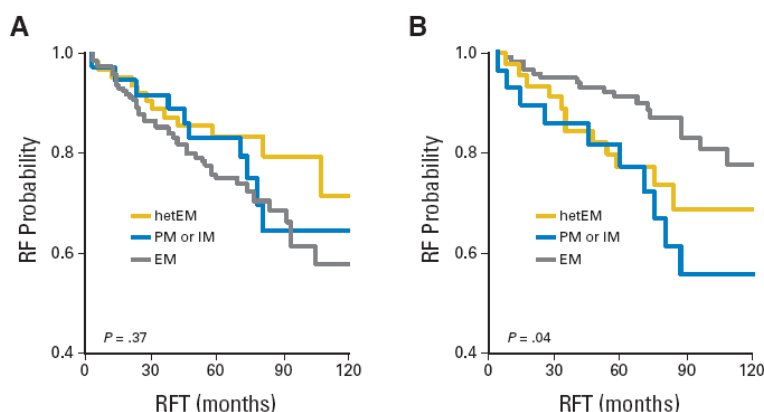


Figure 53 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour des patientes EM, PM ou IM et hétérozygotes pour le CYP2D6. Le graphique A présente les patientes sans tamoxifène et le graphique B les patientes bénéficiant d'une thérapie au tamoxifène (Schroth *et al.*, 2007)

Les patientes sous tamoxifène qui présentent des allèles mutés du CYP2D6 (*4, *5, *10 et *41) ont des risques plus élevés de récurrences de cancer mammaire, une plus courte période sans rechute (*relapse free period*) ainsi que de moins bonnes survies sans événements comparées aux patientes porteuses de l'allèle fonctionnel (figure 53, B).

Le risque relatif de survie sans événement est évalué à 1.89 (IC 95%, [1.10-3.25] ; $p = 0.02$). En pratique, un génotypage révélant l'existence des allèles *4, *5, *10 et *41 pourrait identifier des patientes qui auraient moins de bénéfice à une thérapie au tamoxifène.

4 – une étude concernant des patientes coréennes s'est centrée sur l'analyse de l'allèle CYP2D6*10 qui est le variant majoritaire chez les asiatiques.

L'analyse du génotype CYP2D6 a été réalisée chez 202 patientes bénéficiant d'une thérapie par le tamoxifène à la dose de 20 mg par jour. Douze des 202 patientes et neuf patientes supplémentaires avec un cancer du sein métastatique recevant du tamoxifène (au total 21 patientes) ont été étudiées dans le cadre de résultats cliniques en fonction du génotype (Lim *et al.*, 2007).

→ Cette étude a démontré que les patientes avec un génotype CYP2D6*10/*10 avaient une baisse significative des taux plasmatiques des métabolites actifs (endoxifène et 4OH-tamoxifène).

La figure 54 reprend les données de l'étude avec les taux d'endoxifène selon les trois groupes : homozygotes Wt/Wt, hétérozygotes Wt/*10 et homozygotes *10/*10.

Les taux d'endoxifène apparaissent nettement plus bas chez les homozygotes *10/*10 par rapport aux deux autres groupes de patientes.

Les patientes *10/*10 ont une plus courte période sans maladie que les hétérozygotes. Cette analyse permet de comprendre les variations d'efficacité du tamoxifène chez les patientes asiatiques.

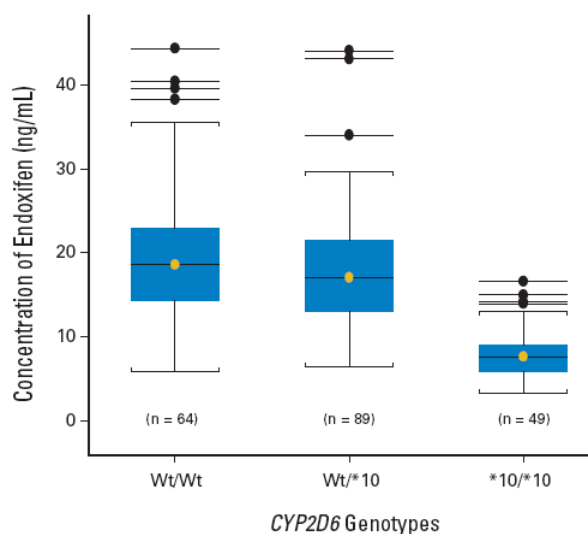


Figure 54 : Evolution des taux plasmatiques d'endoxifène selon le génotype CYP2D6 (Lim *et al.*, 2007)

5 - Une étude rétrospective japonaise a été réalisée sur 67 patientes japonaises traitées par tamoxifène (20 mg par jour pendant 5 ans) en vue de l'analyse du variant *10 (Kiyotani *et al.*, 2008).

→ En comparant des patientes au génotype Wt (normal) à celles homozygotes *10/*10 et hétérozygotes, les auteurs rapportent que les patientes au génotype Wt/*10 ont un risque quatre fois plus élevé de rechutes par rapport au génotype normal.

Quant au génotype *10/*10, les patientes présentent une survie sans maladie plus courte (risque relatif de 10).

6 - Une étude chinoise rétrospective a inclus 293 patientes chinoises réparties en 2 groupes : les patientes recevant du tamoxifène et celles sans tamoxifène. Comme les études précédentes, il s'agit d'une étude centrée sur l'allèle *10 (Xu *et al.*, 2008).

→ Les taux sériques du 4-hydroxytamoxifène sont significativement plus bas chez les patientes homozygotes pour l'allèle *10 que chez les patientes homozygotes pour l'allèle normal.

De plus, les patientes avec le génotype *10/*10 ont une survie sans maladie plus courte (*disease-free survival* ou *DFS*) que les patientes hétérozygotes *1/*10 et homozygotes Wt (figure 55). Le risque relatif est calculé à 4,7 (IC 95 %, [1,1-20,0] ; $p = 0,04$). Il n'y a pas de différence significative pour le groupe sans tamoxifène entre la survie et le génotype 2D6.

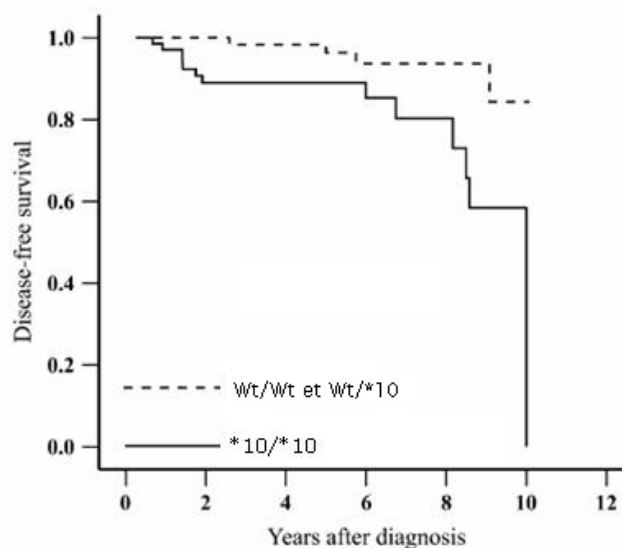


Figure 55 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour les patientes *10/*10, Wt/Wt et hétérozygotes (Xu *et al.*, 2008)

Donc le génotype homozygote *10/*10 affecte l'efficacité du tamoxifène pour les patientes chinoises.

Les trois études asiatiques démontrent la même corrélation entre le génotype CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène vis-à-vis de l'allèle *10.

⇒ Deux études n'ont pas trouvé de lien entre le polymorphisme du CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène.

1 - Une étude rétrospective américaine a été réalisée à la fois sur des femmes caucasiennes (81 %) et afroaméricaines (19 %) réparties en deux groupes : patientes sous tamoxifène (162 femmes) et groupe témoin sans tamoxifène (175 femmes). Il s'agissait d'une comparaison entre les patientes homozygotes *4/*4 *versus* celles homozygotes Wt/Wt et hétérozygotes (Nowell *et al.*, 2005).

→ Il n'y a pas d'association entre le génotype CYP2D6*4 et la survie globale chez les patientes recevant le tamoxifène (0,77 : IC 95 %, [0,32-1,81]) et chez celles n'en recevant pas (0,79 : IC 95 %, [0,42-1,26]).

L'association entre le génotype CYP2D6 et la survie sans rechute est non significative : le risque relatif est évalué à 0,67 (IC 95 %, [0,33-1,35] ; $p = 0,19$). Il n'y a pas de différence significative pour le groupe sans tamoxifène (0,69 : IC 95 %, [0,40-1,18]).

L'étude indiquerait que le génotypage du CYP2D6 ne serait pas un facteur pronostic de survie globale ou de survie sans maladie.

2 - Une étude suédoise, également rétrospective, concerne 677 patientes caucasiennes sous tamoxifène (2 et 5 ans) comme traitement adjuvant. Avant 1994, les doses de tamoxifène étaient de 40 mg par jour et depuis cette date, elles étaient de 20 mg par jour.

L'étude s'est intéressée aux variants CYP3A5*3, CYP2D6*4, SULT1A1*2 et UGT2B15*2 (Wegman *et al.*, 2007).

Dans une étude antérieure sur des patientes avec et sans tamoxifène, l'auteur avait suggéré que le polymorphisme génétique du CYP2D6 et de la SULT1A1 pouvait prédire le bénéfice d'un traitement par le tamoxifène en considérant une meilleure efficacité clinique pour les patientes possédant l'allèle CYP2D6*4 et/ou homozygotes SULT1A1*1 (Wegman *et al.*, 2005).

Dans la nouvelle étude, la cohorte est plus importante et d'autres variants ont été analysés.

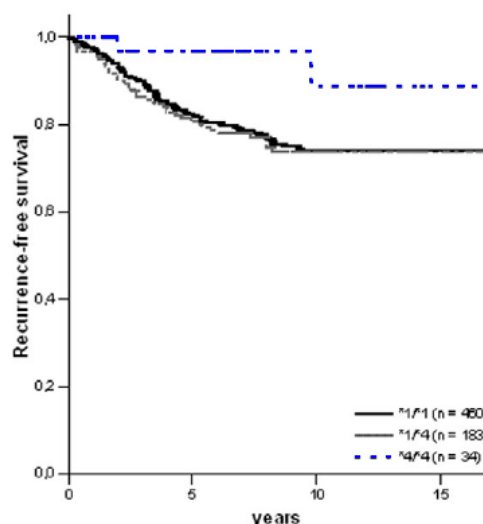


Figure 56 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour les patientes *1/*1, *1/*4 et *4/*4 (Wegman *et al.*, 2007)

→ Le résultat de l'étude est contradictoire avec toutes les précédentes : les patientes *4/*4 présenteraient une meilleure survie sans maladie que les patientes Wt/Wt ou Wt/*4 pour un traitement de 5 ans de tamoxifène (figure 56).

Cependant, l'auteur ne présente pas ce résultat comme une preuve indiscutable car le nombre de patientes *4/*4 est limité.

Les études indiquées ci-dessus présentent un certain nombre de limites :

- Etudes positives : la cohorte analysée correspond soit à des patientes ménopausées en situation adjuvante soit à des patientes métastatiques (Lim *et al.*, 2007). Par conséquent,

aucune étude ne s'est intéressée aux femmes non ménopausées alors qu'il s'agit du principal domaine d'application actuelle du tamoxifène.

Il n'est pas possible de superposer les résultats aux femmes non ménopausées. Des travaux ont d'ailleurs mis en évidence une augmentation avec l'âge des taux de tamoxifène et de ses métabolites (Peyrade *et al.*, 1996). L'hypothèse émise serait que les femmes jeunes seraient plus sensibles au statut enzymatique vis-à-vis de l'efficacité du tamoxifène.

Les études ont porté sur très peu de variants : il existe l'incertitude de l'influence des variants peu fréquents sur ces résultats. L'utilisation de puces à ADN dans les prochaines études pourrait s'avérer utile.

- Etudes négatives : comme les études positives, elles s'appuient sur des données rétrospectives. En plus, elles n'ont pas pris en compte l'utilisation d'inhibiteurs forts du CYP2D6. Les sous-groupes analysés sont hétérogènes et ne sont pas comparables avec ceux des études positives. Il n'y a pas de données sur l'observance du tamoxifène. Or les patientes EM sont les plus susceptibles de présenter des bouffées de chaleur et de stopper le traitement.

En complément, une étude britannique sur les formes familiales de cancers du sein (*BRCA1* et 2) suggère une relation entre le statut CYP2D6 PM et une mauvaise survie dans les formes familiales. Il faudrait une étude de plus grande envergure et sans patiente RE-négative pour clarifier cette interprétation (Newman *et al.*, 2008).

Qu'elles soient positives ou négatives, les études sur le lien entre le polymorphisme du CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène sont critiquables voire contradictoires. Il est actuellement difficile de tirer les conséquences dans la pratique clinique. En plus du rôle majeur du CYP2D6, d'autres facteurs sembleraient modifier les taux d'endoxifène.

L'ITPC (*International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium*) a été créé pour recueillir les études internationales sur le lien entre les polymorphismes génétiques (CYP2D6) et le métabolisme ainsi que l'efficacité du tamoxifène chez des patientes en traitement adjuvant pour un cancer du sein. Les données sont diffusées via la base de données de PharmGKB (*Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base*) disponible sur www.pharmgkb.org.

b) Chémoprévention avec le tamoxifène et polymorphisme du CYP2D6

Un essai italien a étudié la prévention du cancer du sein avec le tamoxifène. 5 048 femmes hystérectomisées âgées de 35 à 70 ans ont été randomisées en :

- patientes sous tamoxifène à la dose journalière de 20 mg pendant 5 ans.
- patientes sous placebo.

La fréquence a été évaluée chez des femmes de génotype CYP2D6*4/*4 ayant développé un cancer du sein (46 patientes).

→ La proportion de PM (*4/*4) était plus élevée dans le groupe des patientes ayant développé un cancer du sein sous tamoxifène que dans celui indemnes de cancer du sein ($n = 3$ versus $n = 1$, $p = 0,04$). La différence est non significative dans le groupe placebo.

L'essai est limité du fait du faible effectif des patientes PM mais l'hypothèse à soumettre est que les patientes PM sous tamoxifène présenteraient plus de risque de présenter un cancer mammaire (Bonnani *et al.*, 2006).

c) CYP2D6 et effets secondaires du tamoxifène

Le traitement par tamoxifène est associé à un certain nombre d'effets indésirables qu'ils soient rares (tumeurs endométriales) ou communs (bouffées de chaleur).

En dépit du bénéfice clinique du tamoxifène, des études rapportent que 55 % des patientes interrompent le traitement dans les 5 ans à cause des effets secondaires (Briest et Stearns, 2009).

Comme pour l'efficacité, il y a une variabilité de la tolérance du tamoxifène en fonction des patientes.

Des études suggèrent un lien entre le polymorphisme du CYP2D6 et l'incidence des bouffées de chaleur : la survenue des bouffées de chaleur serait liée au taux d'endoxifène.

La première étude de Goetz *et al.* (2005) a montré une incidence de 20 % de bouffées de chaleur pour les patientes IM ou EM contre aucune pour les patientes PM.

Les femmes avec un génotype *4/*4 présentent une survie sans maladie plus courte mais un risque plus faible d'apparition de bouffées de chaleur : le lien est suggéré entre endoxifène et bouffées de chaleur.

Une étude prospective menée par le COBRA (*Consortium on Breast Cancer Pharmacogenomics investigators*) sur 297 patientes conforte cette hypothèse : en effet,

aucune des patientes ayant arrêté leur traitement n'est du statut PM. Pour les patientes EM, 14 % ont stoppé le traitement (Rae *et al.*, 2009).

Les patientes IM ont présenté en moyenne davantage de bouffées de chaleur après 4 mois de tamoxifène à 20 mg par jour comparées aux PM et EM (Lynn *et al.*, 2009).

D'après les données de l'essai WHEL (*Women's Healthy Eating and Living*), une autre étude portant sur 864 patientes prenant du tamoxifène, observe que 78 % des patientes présentaient des bouffées de chaleurs. Parmi celles-ci, 12,9 % ont eu une rechute de cancer contre 21 % des patientes sans bouffées de chaleur pendant la même période.

Les auteurs suggèrent une association entre effets indésirables, métabolisation du tamoxifène et efficacité (Mortimer *et al.*, 2008).

Le génotype CYP2D6 n'est pas le seul à entraîner des effets indésirables :

- Les chercheurs du COBRA ont évalué l'association entre bouffées de chaleurs induites par le tamoxifène et le polymorphisme du récepteur aux estrogènes. Ils suggèrent que les allèles *ESR1* et *ESR2* influenceraient la susceptibilité des femmes à ressentir des bouffées de chaleur (Stearns *et al.*, 2007).

- Le polymorphisme *ESR-XbaI* est associé à des modifications de la triglycéridémie chez les patientes sous tamoxifène avant la ménopause alors que les génotypes *ESR1-XbaI* et *ESR2-02* sont associés à des modifications du cholestérol total et des triglycérides chez les patientes ménopausées sous tamoxifène (Ntukidem *et al.*, 2008).

En pratique, les patientes présentant des bouffées de chaleur invalidantes seraient plus susceptibles que les autres de bénéficier de leur traitement adjuvant mais le principal problème est d'améliorer l'observance au tamoxifène.

Les cliniciens ne doivent pas prendre en compte la présence de bouffées de chaleur pour prédire le bénéfice au long terme du tamoxifène.

d) Synthèse des études sur le CYP2D6 et le tamoxifène

A l'heure actuelle, le niveau de preuve se révélant encore insuffisant, il n'est pas recommandé de déterminer le génotype d'une patiente lors de la prescription du tamoxifène.

La pharmacogénétique devrait avoir sa place dans cette thérapeutique avec le développement d'essais cliniques mettant en évidence le lien entre le polymorphisme du CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène. Les oncologues se baseraient à la fois sur ce statut enzymatique en plus du statut hormonal.

→ Femmes non ménopausées :

En cas d'activité enzymatique du CYP2D6 nulle ou modifiée, il y aurait intérêt à :

- augmenter la posologie du tamoxifène : doubler la dose à 40 mg par jour en se basant sur l'activité des autres cytochromes P450 pour envisager un taux thérapeutique d'endoxifène.
- associer un analogue de la LH-RH avec un inhibiteur de l'aromatase plutôt que prescrire du tamoxifène pendant 5 ans. En effet, les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas métabolisés par le CYP2D6.

→ Femmes ménopausées :

Une étude statistique basée sur deux études (Goetz *et al.* et BIG1-98), a été menée pour déterminer la meilleure stratégie en hormonothérapie adjuvante. Elle suggère qu'en cas d'activité enzymatique normale, l'efficacité du tamoxifène serait équivalente aux inhibiteurs de l'aromatase (létrozole) (Punglia *et al.*, 2008).

D'une part, une thérapie séquentielle chez les patientes EM pourrait allier efficacité et baisse des effets indésirables propres à ces molécules.

D'autre part, en cas d'intolérance aux inhibiteurs d'aromatase (douleurs articulaires invalidantes), le tamoxifène pourrait être prescrit.

Si l'activité enzymatique est nulle ou modifiée, un traitement par inhibiteurs d'aromatase en continu pendant 5 ans serait probablement plus efficace qu'un traitement hormonal séquentiel.

1.2. Polymorphismes de la SULT1A1 et tamoxifène

La SULT1A1 catalyse la sulfonation d'une variété de substrats phénolés dont le 4-hydroxytamoxifène. Le génotype de la SULT1A1 génère des sous-populations de métaboliseurs expliquées par les polymorphismes génétiques responsables d'une activité enzymatique différente.

Un polymorphisme fonctionnel dans l'exon 7 du gène de la SULT1A1 (SULT1A1*2) produit une enzyme d'une activité approximativement deux fois plus faible et moins thermostable que l'enzyme générée par l'allèle commun *1.

Quelques études se sont intéressées à la relation entre le génotype de la SULT1A1 et l'efficacité du tamoxifène :

- Une étude américaine s'est déroulée sur une cohorte de 337 patientes divisées en deux : 160 sous tamoxifène contre 177 qui n'en prenaient pas (Nowell *et al.*, 2002).

→ Parmi les patientes sous tamoxifène, la proportion de survie à 5 ans était de 0,88 (IC 95 %, [0,81-0,93]) pour les patientes aux génotypes *1/*1 et *1/*2 et de 0,64 (IC 95 %, [0,48-0,88]) pour celles de génotype *2/*2.

Les femmes homozygotes pour l'allèle de basse activité SULT1A1*2 ont trois fois plus de risque de décès (risque = 2,9 : IC 95 %, [1,1-7,6]) que celles homozygotes pour l'allèle normal et les hétérozygotes (figure 57).

Il n'y a pas d'association entre la survie et le génotype de la SULT1A1 dans le groupe témoin.

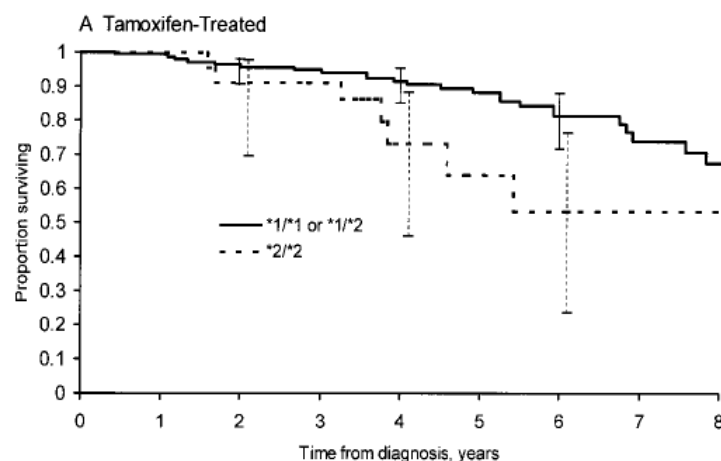


Figure 57 : Survie globale de patientes sous tamoxifène selon le génotype SULT1A1 (Nowell *et al.*, 2002)

Dans un modèle qui associe les deux groupes de patientes, il existe des preuves statistiques de l'interaction entre le génotype de la SULT1A1 et le traitement par tamoxifène ($p = 0,02$).

Le résultat est contradictoire avec l'hypothèse de départ. En effet, si l'enzyme de conjugaison est de faible activité, ses substrats ne sont pas tous pris en charge donc leurs taux restent élevés. Ses substrats étant des métabolites actifs, l'hypothèse émise était que le génotype SULT1A1*2 était lié à une meilleure efficacité.

Or, les résultats ont prouvé l'inverse c'est-à-dire que le génotype SULT1A1*2 était lié à une moindre efficacité donc à un risque de rechutes.

La raison de ce phénomène n'est pas clairement élucidée :

- la sulfoconjugaison conférerait aux métabolites une cinétique ou une activité modifiée mais bénéfique.
- la sulfoconjugaison aurait un rôle également dans la clairance de molécules délétères.
- la sulfoconjugaison serait suivi d'une réabsorption par les reins et ralentirait la clairance globale des métabolites.
- la stéroïde sulfatase de la tumeur mammaire pourrait déconjuguer les métabolites et les délivrer sur le site actif.

Dans une étude suivante, Nowell *et al.* a analysé le polymorphisme génétique de la SULT1A1 et de l'UGT2B15 chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, une partie étant traitée par tamoxifène l'autre pas. Les variations génétiques de ces enzymes de conjugaison seules ou combinées étaient analysées en fonction des rechutes et de la survie globale.

Chez les patientes sous tamoxifène avec le génotype variant UGT2B15*2 de haute activité, il a été constaté une augmentation du risque de rechutes ainsi qu'une survie plus faible.

Les patientes possédant à la fois les allèles UGT2B15*2 et SULT1A1*2 ont une moins bonne survie (figure 58). Ce résultat indique que les variations génétiques des enzymes de phase II peuvent influencer l'efficacité du tamoxifène.

L'influence combinée des deux génotypes sur l'efficacité du tamoxifène requiert une étude sur une plus grande population.

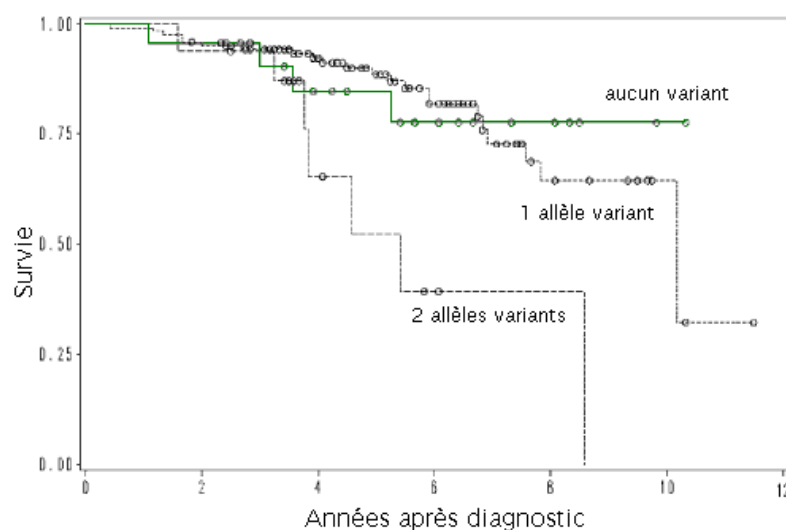


Figure 58 : Survie globale des patientes sous tamoxifène par combinaison des génotypes SULT1A1 et UGT2B15 (Nowell *et al.*, 2005)

- L'étude suédoise de Wegman *et al.* s'est également intéressée à la valeur prédictive du variant SULT1A1*2 (Wegman *et al.*, 2007).

→ L'influence de la SULT1A1 n'a pas révélée d'implication ni sur le pronostic (figure 59) ni sur une activité prédictive.

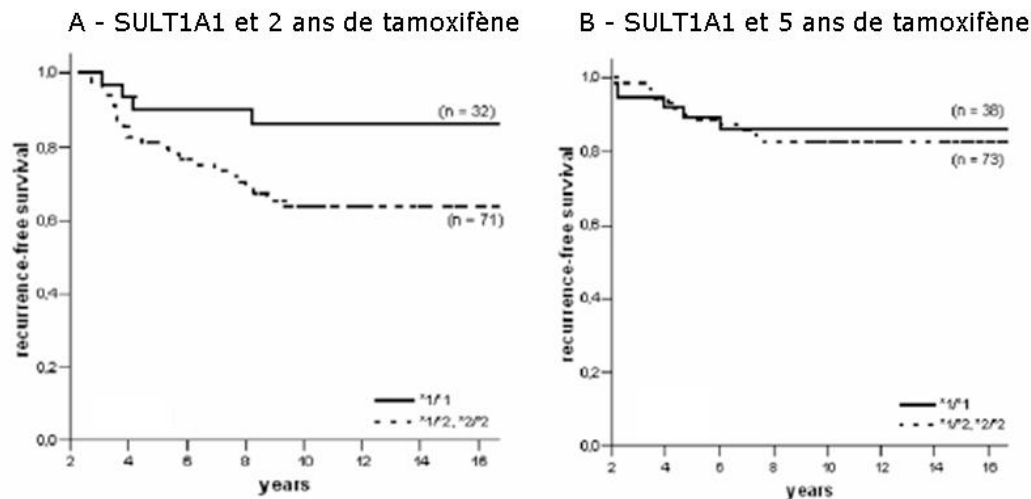


Figure 59 : Survie sans récidence selon le génotype SULT1A1 pour des patientes sous tamoxifène (Wegman *et al.*, 2007)

En plus du polymorphisme SULT1A1*2, un autre facteur à prendre en compte est la délétion ou la duplication de gène. Hebring *et al.* a observé que l'activité enzymatique de la SULT1A1 est corrélée au nombre de copies du gène de la SULT1A1 *in vitro*.

- Une étude norvégienne a analysé les taux de métabolites dans des échantillons sanguins de 151 patientes caucasiennes RH+.

Ses objectifs étaient de comprendre le rôle des génotypes CYP2D6 et SULT1A1 ainsi que le nombre de copies du gène SULT1A1 sur la métabolisation du tamoxifène (Gjerde *et al.*, 2007).

La proportion des sous-groupes de métaboliseurs étaient de 47,7 % pour les Wt/Wt, 37,1 % pour les Wt/*2 et 15,2 % pour les *2/*2. Quant aux nombres de copies du gène, il différencie les patientes en 5 groupes : une seule copie (5,3 %), deux copies (64,9 %), trois copies (21,8 %), quatre copies (6,0 %) et cinq copies (2 %).

→ Le génotype ou le nombre de copies du gène de la SULT1A1 n'affecte pas significativement les taux de tamoxifène et de ses métabolites.

Ceci peut s'expliquer par la compensation de l'autre voie métabolique : la glucuroconjugaison qui assure la clairance du 4-hydroxytamoxifène et de l'endoxifène en cas de faible activité de la SULT1A1. Cependant, les ratios NDMTAM/tamoxifène et N-didéméthyltamoxifène/NDMTAM sont liés au génotype SULT1A1.

Enfin, ils ont démontré que la pharmacocinétique du tamoxifène est associée au seul génotype du CYP2D6 dans un effet gène-dose.

- Selon l'étude de Jin *et al.*, le variant SULT1A1*2 n'a pas exercé d'effet sur les taux de métabolites du tamoxifène dans une étude de 80 patientes (Jin *et al.*, 2005).

Les deux études de Nowell *et al.* (2002) et de Wegman *et al.* (2007) ont indiqué une haute activité de l'allèle sauvage contribuant à une réponse significative du tamoxifène.

Elles ont aussi démontré une association délétère entre la SULT1A1*2 et la survie ($p = 0,02$) (Nowell *et al.*, 2002) et un risque accru de récurrences (Wegman *et al.*, 2007).

Les deux études indiqueraient que les patientes porteuses des allèles CYP2D6*4, SULT1A1*1 et CYP3A5*3 peuvent bénéficier d'une meilleure efficacité du tamoxifène.

Or, plusieurs études sont discordantes concernant le CYP2D6. Les autres études n'ont pas montré de lien significatif entre le génotype de la SULT1A1 et les taux de métabolites actifs.

Cependant, tous les mécanismes ne sont pas encore éclaircis et d'autres études de plus grande envergure pourraient permettre de tirer une conclusion sur l'importance du génotype de la SULT1A1.

1.3. Autres polymorphismes génétiques importants

- a) UGTs : les principales UGTs intervenant dans la métabolisation du tamoxifène sont l'UGT1A4, 1A10, 2B7, 1A8 et 2B15.

- UGT2B15 : l'étude de Nowell *et al.* de 2005 sur le polymorphisme le plus fréquent (UGT2B15*2 : 253G>T) a été décrite précédemment.

- UGT1A8 : des analyses *in vitro* ont montré que le variant 173Gly/277Cys ne présentait pas de différences d'activité enzymatique concernant les conjugaisons du 4-OH-TAM par rapport à l'allèle sauvage.

Une faible baisse d'activité a été identifiée dans les mêmes conditions pour le variant pour la conjugaison du trans-endoxifène (Lazarus *et al.*, 2008).

- UGT1A4: la comparaison entre l'activité du variant (24Pro/48Val) et celle de l'allèle sauvage a montré une N-glucuronoconjugaison plus élevée *in vitro* pour le variant (tamoxifène et 4-OH-tamoxifène). Une application clinique n'a pas encore été recherchée.

- UGT2B7: c'est l'UGT hépatique le plus actif. Il a été observé une activité plus faible *in vitro* pour le variant 268Tyr par rapport à l'allèle sauvage (4-OH-TAM et endoxifène). Ces résultats démontrent que ce polymorphisme pourrait avoir un impact sur la réponse thérapeutique.

b) CYP3A4: un polymorphisme identifié sur la région régulatrice 5' du gène (CYP3A4*1B : -392A>G) a été associé à une baisse d'activité du CYP3A4.

Ce cytochrome intervient dans la formation du métabolite primaire le N-déméthyltamoxifène (NDMTAM). Aucune étude à ce jour n'a cherché à étudier le lien entre le CYP3A4*1B et l'efficacité du tamoxifène. Une étude a rapporté que les patientes CYP3A4*1B sous tamoxifène ont un risque trois fois plus élevé de cancers endométriaux (Chu *et al.*, 2007).

c) CYP3A5: le variant le plus étudié est le CYP3A5*3 (IVS3-327A>G ; 6986A>G) qui conduit à une absence de protéine.

Plusieurs études réalisées n'ont pas montré d'association entre ce polymorphisme et la métabolisation du tamoxifène (Jin *et al.*, 2005 et Tucker *et al.*, 2005) et la survie globale (Goetz *et al.*, 2005).

Une étude a démontré que les patientes CYP3A5*3 auraient un risque plus élevé de récives lors d'un traitement de 2 ans par tamoxifène (2,4, IC 95 % [0,68-11,99] $p = 0,15$) et par 5 ans (0,20, IC 95 % [0,07-0,55] $p = 0,002$) (Wegman *et al.*, 2007).

d) CYP2C19: L'étude de Schroth *et al.* (2007) a mis en avant le rôle du CYP2C19 : un variant d'activité enzymatique élevé (*17) a permis de retrouver une meilleure efficacité par rapport aux allèles Wt, *3 et *22.

Le CYP2C19 contribue au métabolisme du tamoxifène par oxydation de celui-ci en 4-hydroxytamoxifène qui est aussi puissant *in vitro* que l'endoxifène. Il intervient aussi dans la formation du NDMTAM. L'allèle muté *17 permettrait l'obtention d'un phénotype métaboliseur ultrarapide.

Bien que la responsabilité du CYP2C19 dans la production de métabolites actifs soit légère, les patientes possédant le variant *17 bénéficient d'une meilleure efficacité sous tamoxifène.

L'étude a montré une meilleure efficacité clinique sous tamoxifène avec le polymorphisme CYP2C19*17 exprimé par un phénotype ultrarapide par rapport aux patientes dépourvues de l'allèle *17 (figure 60).

Le bénéfice d'un traitement par le tamoxifène serait maximal pour des patientes aux phénotypes CYP2D6 EM et CYP2C19 UM.

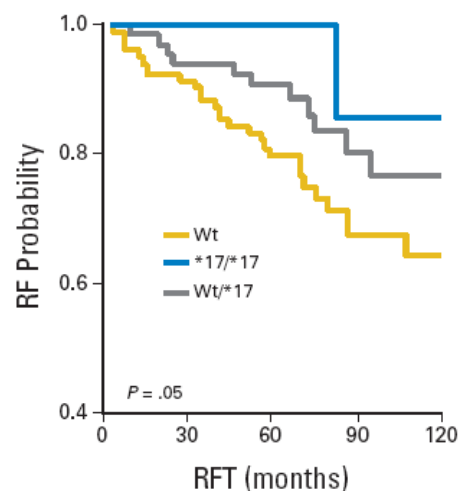


Figure 60 : Représentation Kaplan-Meier de la survie sans maladie pour des patientes sous tamoxifène selon le génotype CYP2C19 (wild type, *17/*17 et hétérozygotes) (Schroth *et al.*, 2007)

e) Récepteur aux estrogènes :

Des expressions élevées significatives de variants des gènes *ESR1* et 2 ont été retrouvées dans des rechutes de cancer du sein (Gallacchi *et al.*, 1998). L'hypothèse serait que l'expression du récepteur muté soit un marqueur de rechute dû à l'échec du tamoxifène.

f) CCND1 : L'activation du récepteur aux estrogènes peut être médiée par la phosphorylation de la cycline D1 (CCND1).

Les dosages de cette cycline chez des patientes sous tamoxifène ont montré que son amplification était associée avec un risque élevé de rechute ($p = 0,001$) et inversement corrélée avec la survie globale ($p = 0,002$) (Jirstrom *et al.*, 2005). Le statut d'amplification de la cycline D1 pourrait s'avérer devenir un marqueur dans la réponse au tamoxifène.

g) p53 : La mort programmée de la cellule ou apoptose peut être induite par la p53.

Dans une étude de Wegman *et al.* (2006), les patientes possédant le variant du gène *TP53* (215C>G) bénéficiaient d'une meilleure réponse clinique au tamoxifène ($p = 0,0033$).

h) CYP17A1 : Le CYP17A1 intervient dans le métabolisme des estrogènes.

Le polymorphisme situé sur la région du promoteur du gène (-34T>C) est associé à une hausse du taux sérique d'œstradiol. Dans une étude de 180 patientes recevant du tamoxifène (Ohnishi *et al.*, 2005), il a été observé des troubles hépatiques (stéatoses) ($p = 0,021$) chez les femmes présentant ce variant.

En plus du CYP2D6 et de la *SULT1A1*, d'autres polymorphismes génétiques pourraient influencer l'efficacité du tamoxifène mais les niveaux de preuves sont insuffisants.

2. Inhibiteurs enzymatiques et tamoxifène

Il existe de nombreux médicaments inhibiteurs du CYP2D6 dont les principaux sont l'amiodarone, la quinidine, l'imatinib, la fluoxétine, la paroxétine, le bupropion, la cimetidine et la rispéridone.

2.1. Relation entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le taux d'endoxifène

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du tamoxifène en cas de prise concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6.

- L'étude de Goetz *et al.* (2007) présentée précédemment a aussi pris en compte l'historique médicamenteux des patientes et notamment les inhibiteurs puissants du CYP2D6. L'auteur a classé les patientes PM (*4/*4) et/sous inhibiteurs forts du CYP2D6 en « métaboliseurs faibles » : ces dernières ont une survie sans maladie significativement plus courte par rapport au EM (Wt/Wt) (figure 61).

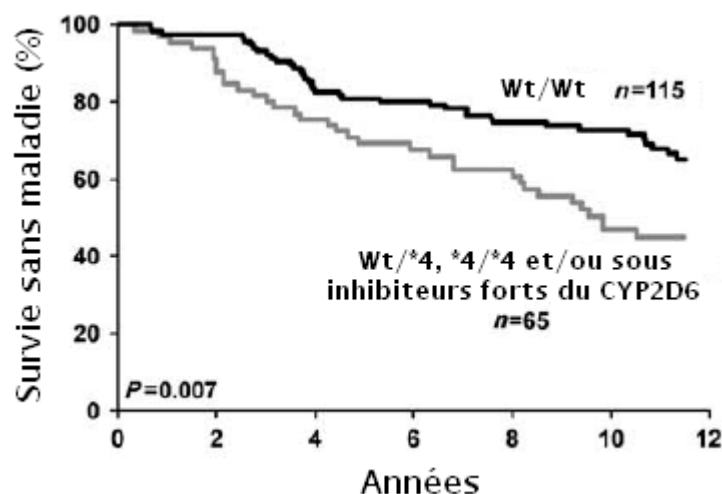


Figure 61 : Survie sans maladie selon le génotype CYP2D6 et la prise d'inhibiteurs forts du CYP2D6
(Goetz *et al.*, 2007)

- Une étude américaine a mesuré les concentrations de tamoxifène et de ses métabolites sur des échantillons plasmatiques de douze patientes dont le statut génotypique était connu (Stearns *et al.*, 2003).

La paroxétine, connue comme antidépresseur de la famille des IRS et inhibiteur du CYP2D6, était co-administrée (10 mg par jour). Les dosages ont été effectués avant et après 4 semaines de paroxétine.

→ Les patientes possédant un variant allélique du gène du CYP2D6 présentaient des taux d'endoxifène plus faibles que les patientes avec le génotype sauvage. En comparant les taux d'endoxifène avant et après utilisation de la paroxétine, l'auteur a observé :

- Une réduction des taux plasmatiques d'endoxifène liée à la paroxétine : elle représente 64 % pour les patientes EM (IC 95 %, [39-89] ; $p = 0,03$). Les taux d'endoxifène de ces patientes sont représentés par une ligne continue sur la figure 62.

- Cette diminution représente 24 % pour les patientes avec un variant allélique *4, *6 et *8 (IC 95 %, [23-71] ; $p = 0,03$). Les taux d'endoxifène de ces patientes sont représentés par une ligne discontinue sur la figure 62.

Aucun des autres métabolites ne varie avec la paroxétine (figure 62).

De plus, la quinidine, autre inhibiteur puissant de la CYP2D6, réduit de 79 % l'hydroxylation *in vitro* du NDMTAM en endoxifène (IC 95 %, [50-108]).

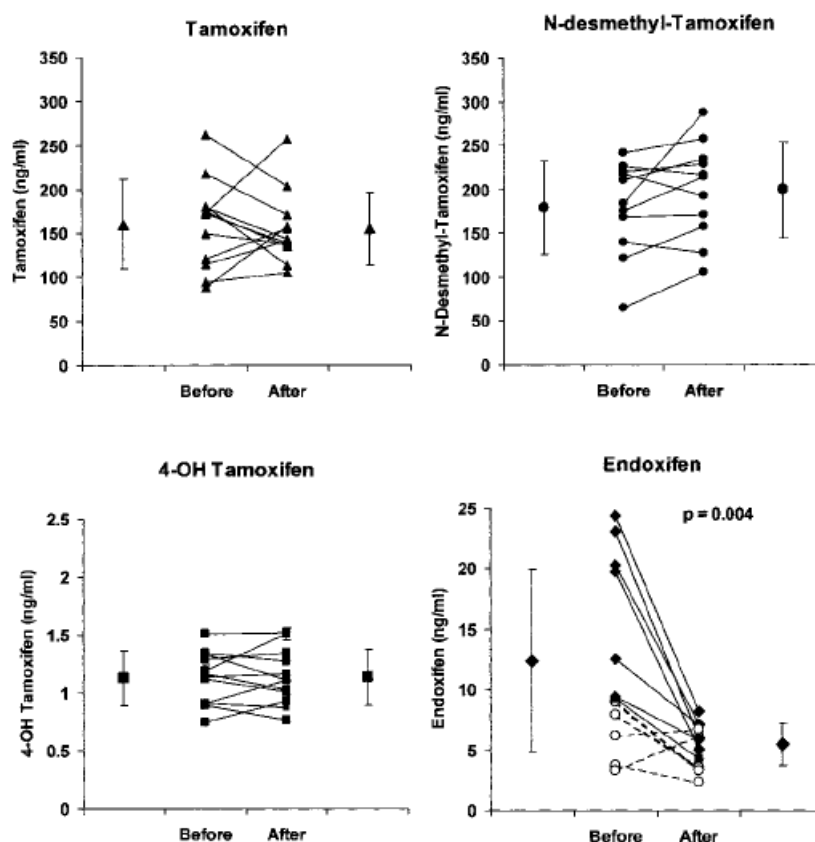


Figure 62 : Concentrations plasmatiques du tamoxifène et de trois métabolites : NDMTAM, 4-OHTAM et endoxifène chez des patientes sous tamoxifène (20 mg/ jour) avant et après 4 semaines sous paroxétine (10 mg/ jour) (Stearns *et al.*, 2003)

L'auteur suggère, d'après ces résultats, la nécessité de prendre en compte à la fois le génotype du CYP2D6 et les interactions médicamenteuses chez les patientes traitées par tamoxifène. Cependant, le nombre de patientes est peu important pour tirer des conclusions.

- L'étude américaine de Jin *et al.* de 2005 décrite dans la partie concernant le CYP2D6 a également pris en compte le rôle des IRS et d'autres inhibiteurs au niveau des taux plasmatiques du tamoxifène et de ses métabolites chez 24 patientes.

Les inhibiteurs utilisés sont la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline, le citalopram, l'amiodarone et le métoprolol.

Les patientes Wt/Wt ayant utilisé un inhibiteur du CYP2D6 présentaient des taux d'endoxifène 58 % plus bas que celles qui n'en prenaient pas (différence -52,8 nM, IC 95 %, [-86,1 à -19,5 nM] ; $p = 0,025$).

Une différence significative est également observée pour les patientes hétérozygotes sous inhibiteurs du CYP2D6 (38 % plus bas : différence -20.7 nM, IC 95%, [-42.7 à 1.31 nM ; $p = 0.08$). Quant aux patientes *4/*4, elles n'ont pas utilisé d'inhibiteurs.

Les concentrations d'endoxifène pour les patientes qui ont pris de la paroxétine sont semblables aux femmes de génotype homozygote variant sans inhibiteur du CYP2D6 (figure 63).

L'auteur a confirmé la différence d'inhibition enzymatique de deux antidépresseurs : la venlafaxine exerce une faible inhibition contrairement à la paroxétine connue comme inhibiteur puissant du CYP2D6.

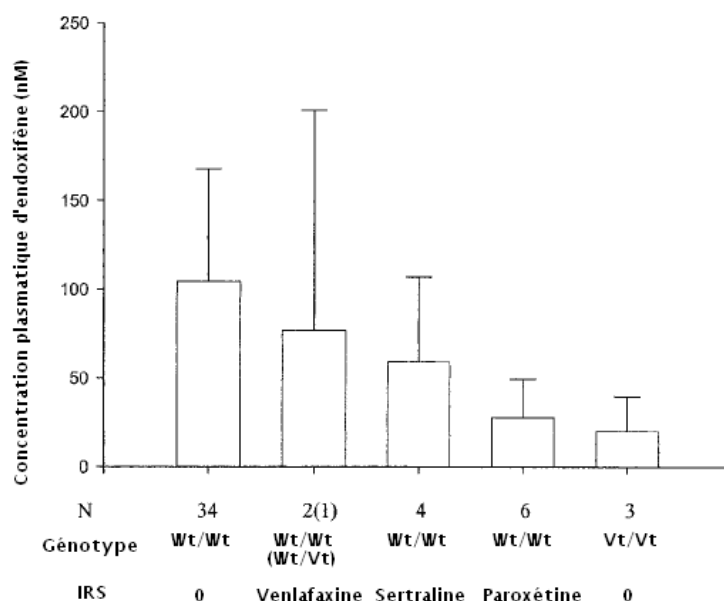


Figure 63 : Association entre concentration plasmatique d'endoxifène et génotype CYP2D6 d'une part et antidépresseurs d'autre part (Jin *et al.*, 2005)

Ces résultats semblent corroborer le rôle du CYP2D6 dans la formation d'endoxifène. Ils confirment également les résultats de Stearns *et al.* (2003) sur l'altération de l'efficacité du tamoxifène par le polymorphisme du CYP2D6 et la co-administration d'antidépresseurs et autres inhibiteurs du CYP2D6.

- Un essai prospectif a été conduit sur 158 patientes sous tamoxifène pour analyser l'effet du génotype CYP2D6 et de la coprescription d'autres médicaments sur les taux plasmatiques d'endoxifène (Borges *et al.*, 2006).

Les patientes ont été subdivisées en trois groupes selon le ratio endoxifène/NDMTAM :

- ratios faibles : ce groupe est composé de patientes avec deux allèles inactifs (Vt/Vt).
- ratios intermédiaires représentés par des patientes hétérozygotes (Wt/Vt).
- ratios élevés composés par des patientes homozygotes sauvages (Wt/Wt).

→ Les ratios endoxifène/NDMTAM étaient significativement plus bas chez les patientes EM qui prenaient un inhibiteur puissant du CYP2D6 que celles qui n'en prenaient pas ($23,5 \pm 9,5$ nmol/L *versus* $84,1 \pm 39,4$ nmol/L ; $p < 0,001$).

L'auteur établit une relation importante entre le génotype CYP2D6 et la prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 d'une part et les concentrations plasmatiques d'endoxifène d'autre part (relation génotype-phénotype). Ces paramètres peuvent avoir un impact sur la réponse au tamoxifène.

- Une récente étude rétrospective canadienne a analysé des données sur un suivi moyen de 2,4 ans dans une cohorte composée de 2430 patientes en post-ménopause sous tamoxifène (Kelly *et al.*, 2010).

Les antidépresseurs IRS les plus coprescrits étaient la paroxétine (25,9 %) suivis du citalopram (19,2 %), de la venlafaxine (15,0 %), de la fluoxétine (10,4 %) et de la fluvoxamine (7,2 %).

→ Le seul inhibiteur ayant montré une relation entre son association avec le tamoxifène et la survie globale est la paroxétine (figure 64).

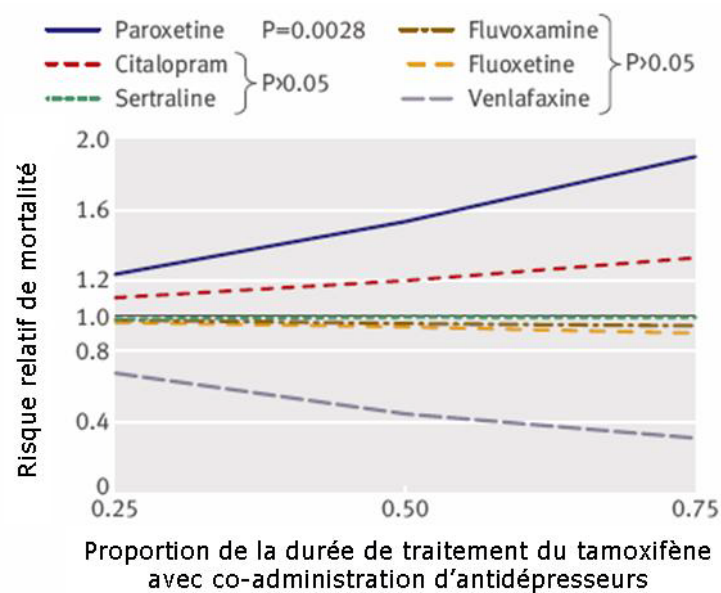


Figure 64 : Risque de mortalité par cancer du sein associé à l'utilisation d'antidépresseurs lors d'un traitement par tamoxifène (Kelly *et al.*, 2010)

Trois groupes sont définis selon la durée du traitement par la paroxétine : le premier groupe était sous paroxétine pendant une durée représentant le quart (0,25) de la durée du traitement par le tamoxifène, le deuxième la moitié (0,5) et le troisième les trois quarts (0,75).

Le risque de mortalité par cancer du sein, chez 630 patientes, augmente respectivement de 24, 54 et 91 %.

La fluoxétine connue pour être un inhibiteur puissant du CYP2D6 ne montre pas de lien significatif avec la survie globale. Cependant, la mortalité est la plus élevée dans ce sous-groupe. Le sous-groupe est sans doute trop faible (253) pour tirer des conclusions sur cette molécule.

L'auteur confirme le rôle d'inhibiteur puissant de la paroxétine qui réduit la survie obtenue par un traitement par le tamoxifène. Il met en garde les praticiens contre l'utilisation très répandue de la paroxétine pour les troubles dépressifs ainsi que les bouffées de chaleur. Si la prescription d'antidépresseurs est justifiée, il conseille d'utiliser des molécules qui n'interfèrent pas ou peu avec le CYP2D6.

La limite de l'étude repose sur l'absence de données sur le génotype qui conditionne également l'efficacité.

2.2. Recommandations sur la prescription d'antidépresseurs

Aux Etats-Unis, les bouffées de chaleurs, qu'elles soient liées à la ménopause ou au tamoxifène, peuvent être traitées par des IRS (paroxétine et fluoxétine) ce qui est à l'origine d'interaction médicamenteuse et donc d'une moins bonne efficacité de l'hormonothérapie.

De plus, l'impact psychologique d'un cancer du sein peut s'étendre en dépression traitée par ces mêmes antidépresseurs.

L'utilisation d'inhibiteurs forts tels que la paroxétine réduit considérablement le taux d'endoxifène (Barrière *et al.*, 2010).

Par conséquent, en cas de syndrome dépressif, il est recommandé d'associer au tamoxifène un antidépresseur qui n'interfère pas avec la métabolisation du tamoxifène comme la venlafaxine.

Goetz *et al.* (2007) et Kelly *et al.* (2010) ont mis en évidence une baisse d'efficacité du tamoxifène en cas de co-administration avec un médicament inhibiteur du CYP2D6 en particulier la paroxétine pour la dernière.

Les études de Stearns *et al.* (2003) et de Jin *et al.* (2005) ont démontré la baisse significative des taux d'endoxifène chez des patientes sous paroxétine tout comme l'étude de Borges *et al.* où les taux d'endoxifène sont réduits de deux tiers par la prise d'inhibiteurs puissants du CYP2D6.

Toutes les études ont incriminé le rôle délétère des inhibiteurs puissants du CYP2D6 dans les rechutes de patientes sous tamoxifène. En effet, l'inhibition enzymatique du CYP2D6 entraîne des taux faibles d'endoxifène, le métabolite actif.

La paroxétine surtout et la fluoxétine, la quinidine et le bupropion ne doivent jamais être associés au tamoxifène.

Les praticiens confrontés à un épisode dépressif devront choisir un antidépresseur n'interférant pas avec le métabolisme du tamoxifène comme la venlafaxine.

Aux Etats-Unis, des guides ont été distribués aux praticiens et aux patients pour mettre en garde contre le risque de la médication. La *Food and Drug Administration* (FDA) met en garde les médecins à propos des interactions entre le tamoxifène et certains antidépresseurs.

En France, l'AFSSaPS a été amené *via* le groupe Interactions Médicamenteuses à déconseiller l'utilisation du tamoxifène avec la fluoxétine et la paroxétine (2008). Elle préconise l'utilisation d'autres antidépresseurs n'interférant pas avec le CYP2D6. Elle met en garde également contre d'autres inhibiteurs : la quinidine (anti-arythmique de classe Ia) et la terbinafine dans une moindre mesure.

Au niveau européen, l'Agence Européenne du Médicament débat sur la coprescription d'inhibiteurs du CYP2D6 avec le tamoxifène. L'AMM du tamoxifène devrait être modifiée à ce niveau.

Le pharmacien d'officine doit être attentif et vérifier l'absence de ces médicaments lors de la délivrance de tamoxifène.

CONCLUSION

Le cancer fait partie des préoccupations en Santé Publique comme en témoigne le Plan Cancer du gouvernement. La campagne de dépistage organisé du cancer du sein, mesure phare du Plan cancer, couvre toute la France depuis mars 2004. C'est pourquoi il est important de convaincre les femmes de participer à la démarche de dépistage organisé du cancer du sein.

De nos jours, les progrès diagnostiques et thérapeutiques permettent d'obtenir des taux élevés de guérison du cancer du sein. Il est possible de le détecter de façon plus précoce et un traitement approprié renforce l'efficacité.

Le tamoxifène est le traitement hormonal de référence du cancer du sein chez les patientes avant la ménopause.

La variabilité génétique des enzymes de métabolisation affecte l'efficacité et la toxicité de nombreux médicaments du cancer du sein dont le tamoxifène. La corrélation entre les polymorphismes de ces enzymes et la réponse clinique a posé la question de l'intérêt du génotypage préthérapeutique.

Le CYP2D6 a un rôle crucial dans la métabolisation du tamoxifène par la formation de l'endoxifène. L'endoxifène est le métabolite le plus actif du tamoxifène du fait de sa concentration 5 à 10 fois plus élevée que le 4-hydroxytamoxifène.

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que les variants du CYP2D6, aussi bien que la coprescription d'inhibiteurs du CYP2D6 (IRS), peuvent diminuer le métabolisme du tamoxifène et affecter l'efficacité du traitement.

Des études ne partagent pas ces mêmes conclusions mais ces divergences peuvent s'expliquer par des critères non superposables. D'autres réponses devraient émaner des prochaines études dont celle de l'*International Tamoxifen Pharmacogenetics Consortium*.

Le polymorphisme CYP2D6 devrait être pris en compte pour une stratégie optimale d'hormonothérapie adjuvante. La mise au point d'un génotypage CYP2D6 simple, efficace et de qualité devra être mis au point. Les allèles étudiés devront prendre en compte l'origine ethnique.

Les patientes sous tamoxifène qui prennent des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (paroxétine ou fluoxétine) ont une réduction significative des concentrations plasmatiques d'endoxifène.

Les antidépresseurs IRS ne doivent pas être utilisés avec le tamoxifène qu'ils soient prescrits pour une dépression ou pour atténuer les bouffées de chaleurs. Des médicaments n'interférant pas avec le métabolisme du CYP2D6 doivent les remplacer.

La métabolisation du tamoxifène est complexe et de nombreuses enzymes jouent un rôle dans son efficacité. Les données concernant la SULT1A1 et son intérêt dans une thérapie avec le tamoxifène semblent intéressantes et ont besoin d'études prospectives pour se confirmer. D'autres études devraient clarifier le rôle des autres enzymes.

Actuellement, seul le lien entre génotype CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène bénéficie le plus de preuves. Cependant le génotypage CYP2D6 n'est pas encore utilisé comme marqueur pharmacogénétique pour le tamoxifène.

L'identification des polymorphismes génétiques influençant l'efficacité et la sécurité des thérapies du cancer du sein pourrait permettre dans l'avenir d'individualiser des traitements en fonction des facteurs génétiques en plus des caractéristiques tumorales.

Le domaine de la pharmacogénétique dans l'hormonothérapie des cancers du sein n'est encore qu'à ses débuts. L'avenir devrait utiliser tous ces outils pour un pré-criblage des patientes concernant les polymorphismes d'intérêt pour converger vers une stratégie thérapeutique la plus efficace et la moins toxique. Des prochaines validations sont nécessaires pour définir un protocole préthérapeutique.

En plus de ses conseils sur la prévention et de sa recommandation au dépistage du cancer du sein, le pharmacien se doit d'être vigilant face aux risques d'interactions médicamenteuses entre le tamoxifène et certains antidépresseurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALGECIRAS-SCHIMNICH A., O'KANE DJ., SNOZEK CL. *et al.* (2008)
Pharmacogenomics of tamoxifen and irinotecan therapies. *Clin Lab Med.*, vol 28, n°4, p. 553-567.
2. BARRIERE J., FORMENTO JL., MILANO G., FERRERO JM. *et al.* (2010)
Polymorphismes du CYP2D6 et tamoxifène : perspectives thérapeutiques dans la prise en charge des cancers du sein hormonodépendants. *Bulletin du Cancer*, vol 97, n°3, p. 311-320.
3. BEAUVAIS P. (2004)
La méthémoglobinémie héréditaire récessive. Encyclopédie Orphanet. [orpha.net/data/patho/FR/fr-mhr.pdf]
4. BEZIEAU S. (2005)
Génétique du cancer et méthodologie du dépistage. Application aux cancers du sein et de l'ovaire et au syndrome HNPCC. Laboratoire de Génétique du CHU de Nantes (document interne).
5. BEZIEAU S. (2006)
Prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire. Laboratoire de Génétique du CHU de Nantes (document interne).
6. BONNANI B., MACIS D., MAISONNEUVE P., JOHANSSON HA., GUCCIARDO G. *et al.* (2006)
Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian tamoxifen trial. *J Clin Oncol*, vol 24, n°22, p. 3708-3709.
7. BORGES S., DESTA Z., LI L., SKARR TC., WARD BA., NGUYEN A., JIN Y., STORNILO AM., NIKOLOFF DM., WU L., HILLMAN G., HAYES DF., STEARNS V., FLOCKHART DA. *et al.* (2006)
Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*, vol 80, n°1, p. 61-74.
8. BRAUCH H., MÜRDTER TE., EICHELBAUM M., SCHWABL M. *et al.* (2009)
Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *The American Association for Clinical Chemistry*, vol 55, n°10, p. 1-13.
9. BRIEST S. et STEARNS V. (2009)
Tamoxifen metabolism and its effect on endocrine treatment of breast cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, vol 7, p. 185-192.
10. CHABBERT N. (2001)
Les SERMs : un nouveau concept pour relever deux défis majeurs de santé publique : ménopause et cancer du sein. *Médecine thérapeutique Endocrinologie et Reproduction*, vol 3, n°4, p. 304-311.
11. CHLEBOWSKI RT., KULLER LH., PRENTICE RL. *et al.* (2009)
Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*, vol 360, p. 573-587.
12. CHU W., FYLES A., SELLERS EM. *et al.* (2007)
Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. *Carcinogenesis*, vol 28, p. 2139-2142.
13. CUTULI B., LESUR A., NAMER M., KERBRAT P. *et al.* (2009)
Chémoprévention du cancer du sein. Justificatifs, résultats des essais et perspectives. *Bull Cancer*, vol 96, n°5, p. 519-530.
14. DANGOUMAU J. (2006)
Pharmacologie générale. p. 1, 35-46, 50, 115-117, 480-482, 509, 510.
[http://pharmacologie.u-bordeaux2.fr/.../poly_pharmacologie_générale.pdf]
15. DECENSI A., ROBERTSON C., VIALE G., PIGATTO F., JOHANSSON H., KISANGA ER. *et al.* (2003)
A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Nat Cancer Inst*, vol 95, p. 779-790.

16. DE CREMOUX P. (2004)
Résistance hormonale et facteurs de croissance. 26^{èmes} journées de la SFSPM (Société française de sénologie et de pathologie mammaire), Nancy. p. 54-58.
17. DE CREMOUX P. (2008)
Hormones et cancer du sein. Europa Donna Forum France.
[http://europadonna.fr/documents.../hormones_cancer_sein_edff_2010.pdf]
18. DE LEON J., SUSCE MT., JOHNSON M., HARDIN M., MAW L., SHAO A. *et al.* (2009)
DNA microarray technology in the clinical environment: the amplichip CYP450 test for CYP2D6 and CYP2C19 genotyping. *CNS Spectr*, vol 14, p. 19-34.
19. DELOZIER T. (2004)
L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ? *Bulletin du Cancer*, vol 92, n°2, p. 142-150.
20. DESTA Z., WARD BA., SOUKHOVA NV., FLOCKHART DA. *et al.* (2004)
Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, vol 310, n°3, p. 1062-1075.
21. DIXSAUT G. *et al.* (2009)
La situation du cancer en France en 2009. INCA, p. 39, 54, 55, 57, 165, 166. [<http://e-cancer.fr>]
22. DOROSZ (2009)
Guide pratique des médicaments. 27^{ème} édition, éditions Maloine, p. 1786-1788.
23. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) (2005)
Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, vol 365, p.1687-1717.
24. EISINGER F. *et al.* (2004)
Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*, vol 91, n°3, p. 219-237.
25. FERLAY J., PARKIN DM., STELIAROVA-FOUCHER E. *et al.* (2010)
Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*, vol 46, n°4, p. 765-781.
26. FISHER B., COSTANTINO JP., WICKERHAM DL. *et al.* (2005)
Tamoxifen for prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*, vol 97, p. 1652-1662.
27. FNCLCC (2003)
Fiches d'information à l'usage des patients et de leurs proches : Comprendre... la mammographie, Comprendre... l'échographie mammaire, Comprendre... la biopsie échoguidée du sein, Comprendre... la biopsie stéréotaxique du sein. [<http://fnclcc.fr>]
28. FURLANUT M., FRANCESHI L., PASQUAL E., BACCHETTI S., POZ D., GIORDA G. *et al.* (2007)
Tamoxifen and its main metabolites serum and tissue concentrations in breast cancer women. *Ther Drug Monit*, vol 29, n°3, p. 349-352.
29. GALACCHI P., SCHOUMACHER F., EPPENBERGER-CASTORI S. *et al.* (1998)
Increased expression of estrogen-receptor exon-5-deletion variant in relapse tissues of human breast cancer. *Inst. J. Cancer*, vol 79, n°1, p. 44-48.
30. GJERDE J., HAUGLID M., BREILID H., LUNDGREN S., VARHAUG JE., KISANGA ER. *et al.* (2007)
Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number of tamoxifen metabolism. *Annals of Oncology*, vol 19, p. 56-61.

31. GOETZ MP., RAE JM., SUMAN VJ., SAFGREN SL., AMES MM., VISSCHER DW. REYNOLDS C., COUCH FJ., LINGLE WL. FLOCKHART DA., DESTA Z., PEREZ EA., INGLE JN. *et al.* (2005)
Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*, vol 23, n°36, p. 9312-9318.
32. GOETZ MP., KAMAL A., AMES MM. *et al.* (2007)
Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacology and Ther*, vol 83, n°1, p. 160-166.
33. GOSS P., INGLE JN., MARTINO S., ROBERT NJ. *et al.* (2003)
A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Eng Med*, 349, p.1793-1802.
34. GRÜNFELD J. P. (2009)
Plan cancer 2009-13, INCA.
[http://plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20092013_02112009.pdf]
35. Haute Autorité de Santé (2010)
Guide ALD 30 « Cancer du sein ». [<http://has-sante.fr>]
36. HEBBRING SJ., ADJEI AA., BAER JL., JENKINS GD., ZHANG J. *et al.* (2006)
Human SULT1A1 gene: copy number differences and functional implications. *Life Sciences & Medicine, Human Molecular Genetics*, vol 16, n°5, p. 463-470.
37. HIGGINS MJ., RAE JM., FLOCKHART DA., HAYES DF , STEARNS V. *et al.* (2009)
Pharmacogenetics of tamoxifen: who should undergo CYP2D6 genetic testing? *J Natl Compr Canc Netw.*, vol 7 n°2, p. 203-213.
38. INCA [<http://e-cancer.fr>]
Dépistage organisé du cancer du sein : un pilier du Plan Cancer (2005)
Etude clinique : Les essais cliniques en cancérologie (2007)
Médecin traitant et patient en radiothérapie : conseils pratiques (2008)
La curiethérapie (2008)
39. INGELMAN-SUNDBERG M. (2005)
Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* vol 5, p. 6-13.
40. INGLE JN. (2008)
Pharmacogenetics and pharmacogenomics of endocrine agents for breast cancer. *Breast Cancer Research*, vol 10, suppl 4, S17 (doi:10.1186/bcr2177)
41. JOHNSTON A., HOLT DW., HOLLANDER AA., VAN DER WOUDE FJ. *et al.* (1995)
Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *The Lancet*, vol 346 (8967), p. 122-124.
42. JIN Y., DESTA Z., STEARNS V., WARD B., HO H., LEE KH., SKAAR T., STORNILO AM., LI L., RAE JM., HAYES DF., FLOCKHART DA. *et al.* (2005)
CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, vol 97, n°1, p. 30-39.
43. JIRSTROM K., STENDAHL M., RYDEB L. *et al.* (2005)
Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer Res.*, vol 65, n°17, p. 8009-8016.
44. KELLY C., JUURLINK DN., GOMES T., DUONG-HUA M., PRITCHARD K., AUSTIN PC. *et al.* (2010)
Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 340:c693.

45. KISANGA E., GJERDE J., GUERRIERI-GONZAGA A., PIGATTO F., PESCI-FELTRI A., ROBERTSON C., SERRANO D., PELOSI G., DECENSI A., LIEN EA. *et al.* (2004)
Tamoxifen and metabolite concentrations in serum and breast cancer tissue during three dose regimens in a randomized preoperative trial. *Clinical Cancer Res.*, vol 10, p. 2336-2343.
46. KIYOTANI K., MUSHIRODA T., SASA M., BANDO Y., SUMITOMO I., HOSONO N. *et al.* (2008)
Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Science*, vol 99, p. 995-999.
47. KNOX SK., INGLE JN., SUMAN VJ., RAE JM., FLOCKHART DA., DESTA Z. *et al.* (2006)
Cytochrome P450 2D6 status predicts breast cancer relapse in women receiving adjuvant tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*, vol 24, n°18, p. 504.
48. LANDRY Y. et GIES J.P. (2004)
Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique. Editions Dunod, p. 212-213.
49. LAZARUS P., BLEVINS-PRIMEAU AS., ZHENG Y., SUN D. *et al.* (2009)
Potential role of UGT pharmacogenetics in cancer treatment and prevention: focus on tamoxifen. *Ann N Y Acad Sci.*, vol 1155, p. 99-111.
50. LECOMTE T., LAURENT-PUIG P., LORIOT MA. *et al.* (2006)
Pharmacogénétique en hépato-gastroentérologie. *Hépatogastro*, vol 13, n° 4, p. 275-287.
51. LESUR A. (2008)
Idées vraies/fausses sur l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein.
[alexisvautrin.fr/cav/.../communiqu%C3%A9_presse_hormonotherapie.pdf]
52. LIM YC., DESTA Z., FLOCKHART DA., SKAAR TC. *et al.* (2005)
Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol*, vol 55, p. 471-478.
53. LIM HS., JU LEE H., SEOK LEE K., SOOK LEE E. *et al.* (2007)
Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, vol. 25, n°25, p. 3837-3845.
54. LOICHOT C. et GRIMA M. (2004)
Métabolisme des médicaments.
[[http://ulpmmed.u-strasbg.fr/medicine/cours en ligne/pharmaco/DCEM1 chapitre 5 Métabolisme des medic.pdf](http://ulpmmed.u-strasbg.fr/medicine/cours%20en%20ligne/pharmaco/DCEM1%20chapitre%205%20M%C3%A9tabolisme%20des%20medic.pdf)]
55. LOICHOT C. et GRIMA M. (2004)
Pharmacogénétique.
[[http://ulpmmed.u-strasbg.fr/medicine/cours en ligne/pharmaco/DCEM1 chapitre 9 Pharmacogénétique.pdf](http://ulpmmed.u-strasbg.fr/medicine/cours%20en%20ligne/pharmaco/DCEM1%20chapitre%209%20Pharmacog%C3%A9n%C3%A9tique.pdf)]
56. LORTHOLARY A. (2002)
Newsletter cancérologie au féminin, oncogénétique. [<http://centre-sienne.com/pageLibre0001010b.html>]
57. LÜLLMANN H. et MOHR K. (2005)
Atlas de poche de pharmacologie. 2ème édition. Editions Médecine Sciences Flammarion.
58. LUPORSI E. *et al.* (2007)
Comprendre le cancer du sein. Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches, FNCLCC. [<http://e-cancer.fr/component/docman/doc.../1238-01ksein.pdf>]
59. LYNN H., RAE JM., LI L., AZZOUZ F., SKAAR TC., DESTA Z., SIKORA MJ., PHILIPS S., NGUYEN A., STORNIOLO AM., HAYES DF., FLOCKHART DA., STEARN S V. (2009)
Association between CYP2D6 genotype and tamoxifen-induced hot flashes in a prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat.*, vol 117, n°3, p. 571-575.

60. MARSH S. et McLEOD H. (2007)
Pharmacogenetics and oncology treatment for breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother*, vol 8, n°2, p. 119-127.
61. MAUDELONDE T. (2006)
Rôle des hormones dans la cancérogenèse mammaire. [<http://menopauseafem.com/doc/737>]
62. MERIC J. B. (2007)
Tumeurs du sein, oncologie médicale. [<http://chups.jussieu.fr/polys/modules/mod10/cancerdusein>]
63. MONOGRAPHIES
 - Avis de la commission de transparence pour le tamoxifène TEVA® 30 mg (2005)
Haute Autorité de Santé. [<http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032216.pdf>]
 - NOLVADEX® (2007)
AstraZeneca Pharmaceuticals. [<http://astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/NOLVADEX PM fr.pdf>]
 - TAMOFEN® (2008)
Sanofi-Aventis Canada. [<http://sanofi-aventis.ca/products/fr/tamofen.pdf>]
 - Tamoxifen CCO Formulary (2009)
Cancer care Ontario (Canada) [<http://cancercare.on.ca/common/pages>]
64. MORTIMER J., FLATT S., PARKER B., GOLD E., PIERCE JP. *et al.* (2007)
Tamoxifen, hot flashes, and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Research*, vol 108, p.421-426.
65. NEWMAN WG., HADFIELD KD., LATIF A., ROBERTS SA., SHENTON A. *et al.*, 2008
Impaired tamoxifen metabolism reduces survival in familial breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, vol 14, p. 5913-5918.
66. NOWELL S., SWEENEY C., WINTERS M., STONE A., LANG NP. *et al.* (2002)
Association between sulfotransferase 1A1 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, vol 94, n°21, p. 1635-1640.
67. NOWELL S., AHN J., RAE JM., SCHEYS JO. TROVATO A., SWEENEY C., McLEOD SL., KADLUBAR FF., AMBROSONE CB. *et al.* (2005)
Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, vol 91, p. 249-258.
68. NTUKIDEM NI., NGUYEN AT., STEARNS V. *et al.* (2008)
Estrogen receptor genotypes, menopausal status, and the lipid effects of tamoxifen. *Clin Pharmacol Ther*, vol 83, p. 702-710.
69. ONCOLOR (2010)
Référentiels Sein, principes de prise en charge.
[http://oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_print.pdf]
70. OHNISHI T., OGAWA Y., SAIBARA T. *et al.* (2005)
CYP17 polymorphism as a risk factor of tamoxifen-induced hepatic steatosis in breast cancer patients. *Oncol. Rep.*, vol 13, n°3, p. 485-489.
71. OSBORNE C.K., WIEBA V.J., McGUIRE W.L. *et al.* (1992)
Tamoxifen and the isomers of 4-hydroxytamoxifen in tamoxifen-resistant tumors from breast cancer patients. *J Clin Oncol.*, vol 10, p. 304-310.
72. PARTE P. et KUPFER D. (2005)
Oxidation of tamoxifen by human flavin-containing monooxygenase (FMO) 1 and FMO 3 to tamoxifen-N-oxide and its novel reduction back to tamoxifen by human cytochromes P450 and hemoglobin. *Drug Metab Dispos*, vol 33, p. 1446-1452.
73. PEYRADE F., FRENAY M., ETIENNE MC., RUCH F., GUILLEMARE C., FRANCOIS E. *et al.* (1996)
Age-related difference in tamoxifen disposition. *Clin Pharmacol Ther*, vol 59, p. 401-410.

74. PUNGLIA RS., BURSTEIN HJ., WINER EP., WEEKS JC. *et al.* (2008)
Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modelling analysis. *J Natl Cancer Inst*, vol 100, p. 642-648.
75. PharmGKB: the Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base [<http://pharmgkb.org>]
76. RAE JM., SIKORA MJ., HENRY N.L., LI L., KIM S., OESTERREICH S. *et al.* (2009)
Cytochrome P450 2D6 activity predicts discontinuation of tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Pharmacogenomics J*, vol 9, p. 258-264.
77. ROUANET P. (2004)
Le point sur le 4-OH tamoxifène percutané. 26^{èmes} journées de la SFSPM (Société française de sénologie et de pathologie mammaire), Nancy. p. 391-393.
78. ROUSSANE C. (2004)
Cancer du sein, priorité au dépistage. *Actualités pharmaceutiques*, avril 2004, p. 11-20.
79. Sites internet sur le cancer du sein
 - [cours-saint-paul.fr] (consulté le 3 mars 2010)
 - [natomshop.fr] (consulté le 3 mars 2010)
 - [breast.cancer.org] (consulté le 27 avril 2010)
 - [celtnet.org.uk] (consulté le 27 avril 2010)
 - [nursingcrib.com] (consulté le 27 avril 2010)
 - [invs.sante.fr] : Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 : Sein. (consulté le 11 mai 2010)
 - [e-cancer.fr] et [cancer-sein.net] (consulté le 13 mai 2010)
 - [cancer-sein.fr] (consulté le 31 mai 2010)
 - [brust-screening.ch] (consulté le 31 mai 2010)
 - [mammothome.org] (consulté le 31 mai 2010)
 - [medicalimages.allrefer.com] (consulté le 31 mai 2010)
 - [cancer.be] (consulté le 2 juin 2010)
 - [cancerdusein.org] (consulté le 2 juin 2010)
 - [genes.com] (consulté le 2 juin 2010)
 - [arc-cancer.net/actualités/l'allaitement-comme-protection-contre-le-cancer-du-sein] (consulté le 2 juin 2010)
80. Sites internet sur la génétique
 - [snv.jussieu.fr] (consulté le 21 juillet 2010)
 - [ifips.radiotherapie.fr] (consulté le 21 juillet 2010)
81. Sites internet sur la métabolisation
 - [pharmacorama.com] (consulté le 15 juin 2010)
 - [arizonatransplant.com] (consulté le 29 juin 2010)
 - [enjoylongerhealth.com] (consulté le 29 juin 2010)
 - [esrf.eu] (consulté le 11 juillet 2010)
82. Sites internet sur le tamoxifène
 - [thériaque.org] (consulté le 22 décembre 2009)
 - [fda.gov-ohmrs-dockets] (consulté le 13 novembre 2009)
 - [DNAdirect.com] (consulté le 13 novembre 2009)
 - [cardiff.uc.uk] (consulté le 16 février 2010)
 - [afssaps.fr] : tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer (consulté le 30 août 2010).
83. SANDO Z. (2004)
Récepteurs hormonaux. [[http://gfmer.ch/Medical education En/Cameroon/pdf/Recepteurs hormonaux.pdf](http://gfmer.ch/Medical%20education%20En/Cameroon/pdf/Recepteurs%20hormonaux.pdf)]
84. SCHROTH W., ANTONIADOU L., FRITZ P., SCHWAB M., MUERDTER T., ZANGER UM., SIMON W., EICHELBAUM M. BRAUCH H. *et al.* (2007)
Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *Journal of clinical oncology*, vol. 25, n°33, p. 5187-5193.

85. STEARNS V., JOHNSON MD., RAE JM., MOROCHO A., NOVIELLI A., BHARGAVA P., HAYES DF., DESTA Z., FLOCKHART DA. *et al.* (2003)
Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *Journal of the National Cancer Institute*, vol 95, n°23, p. 1758-1764.
86. STEARNS V., HAYES DF., LI L., SKAAR TC., NGUYEN A., SCHOTT A., STORNIOLO A., FLOCKHART DA., JIN Y. *et al.* (2007)
Tamoxifen-induced hot flashes are associated with estrogen receptor polymorphisms. *J Clin Oncol.*, vol 26, p. 5849-5854.
87. STEARNS V., RAE JM. *et al.* (2008)
Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response? *Expert Rev Mol Med.*, vol 20;10:e34.
88. STUEBE A.M. *et al.* (2009)
Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Archives of internal medicine*, vol 169, n°15, p. 1364-1371.
89. TAN SH., LEE SC., GOH BC., WONG J. *et al.* (2008)
Pharmacogenetics in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res*, vol 14, n°24, p. 8027-8041.
90. TECHNOLOGY EVALUATION CENTER (2008)
CYP2D6 Pharmacogenomics of Tamoxifen Treatment, *TEC Assessment Program*, vol 23, n°1, p.1-32.
91. TUCKER AN., TKACZUK KA., LEWIS LM., TOMIC D., LIM CK., FLOWS JA. *et al.* (2005)
Polymorphisms in CYP3A5 may be associated with race and tumor characteristics, but no metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients. *Cancer Lett.*, vol 217, n°1, p. 61-72.
92. VIDAL® 2008
84^{ème} édition, p. 1590-1591.
93. WAUGH A. et GRANT A. (2004)
Ross et Wilson, Anatomie et physiologie. 9^{ème} édition, éditions Maloine, p. 307-309, 447.
94. WEGMAN P., VAINIKKA L., STAL O., NORDENSKJÖLD B., SKOOG L., RUTQVIST LE., WINGREN S. *et al.* (2005)
Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, vol 7, n°3, p. 284-290.
95. WEGMAN P., ELINGARAMI S., CARSTENSEN J., STAL O., NORDENSKJÖLD B. *et al.* (2007)
Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*, vol 9, n°1, R7, p.284-290.
96. WORLD CANCER RESEARCH FUND / AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER (2007)
Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.
97. WU K. et BROWN P. (2003)
Is low-dose tamoxifen useful for the treatment and prevention of breast cancer? *J Nat Cancer Inst*, vol 11, p. 766-767.
98. XU Y., SUN Y., YAO L., SHI L., WU Y., OUYANG T., LI J. WANG T., FAN Z., FAN T., LIN B., HE L., LI P., XIE Y. *et al.* (2008)
Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Annals of Oncology*, vol 19, p. 1423-1429.
99. ZANGER UM., RAIMUNDO S., EICHELBAUM M. (2004)
CYP2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Arch Pharmacol*, vol 369, p. 23-37.

Nom – Prénom : KECECI Altan

Titre de la thèse : Prise en charge du cancer du sein par le tamoxifène : impact de la pharmacogénétique

Résumé de la thèse :

Le tamoxifène est prescrit chez les patientes présentant un cancer du sein hormonosensible en traitement adjuvant en première intention ou dans les formes métastatiques.

Le cytochrome P450 2D6 contribue de façon importante à la métabolisation du tamoxifène. En effet, il permet la production de l'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène. Le CYP2D6 présente des polymorphismes génétiques et certains de ces variants entraînent une baisse voire une absence d'activité enzymatique. Les liens entre les polymorphismes génétiques du CYP2D6 avec les taux plasmatiques d'endoxifène et avec l'efficacité thérapeutique sont abordés dans différentes études cliniques. D'autres enzymes intervenant dans la métabolisation du tamoxifène font l'objet d'études notamment la sulfotransférase 1A1 (SULT1A1). La co-administration de médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6 est également abordée. L'exemple du tamoxifène permet de concrétiser l'application de la pharmacogénétique dans la Médecine moderne.

MOTS CLÉS : TAMOXIFÈNE, CANCER DU SEIN, PHARMACOGÉNÉTIQUE, CYP2D6.

JURY

PRÉSIDENT : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférence en Pharmacologie
UFR de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférence en
Pharmacologie
UFR de Pharmacie de Nantes
Mme Bernadette MASSONNET, Docteur en Pharmacie
48 rue Alsace-Lorraine, 44400 Rezé
